



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**A INTER-RELAÇÃO ENTRE AS DOENÇAS HEPÁTICAS E A
CAVIDADE ORAL**

Trabalho submetido por

Estelle Jeanne Droguet

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Setembro 2021



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**A INTER-RELAÇÃO ENTRE AS DOENÇAS HEPÁTICAS E A
CAVIDADE ORAL**

Trabalho submetido por

Estelle Jeanne Droguet

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por

Prof. Doutor Vítor Tavares

e coorientado por

Mestre Gonçalo Martins Pereira

Setembro de 2021

AGRADECIMENTOS

Ao Instituto Universitário Egas Moniz para a rica aprendizagem que me ensinaram e por me permitirem fazer esta profissão do que tanto gosto.

Ao meu orientador, o Professor Doutor Vítor Tavares, bem como o meu co-orientador, o Mestre Gonçalo Martins Pereira, pela disponibilidade e o apoio prestados pela realização deste trabalho.

Aos meus amigos desde quase o início deste curso, Dania, Jean-Baptiste, Paul e Yanis, por tudo o que vivemos juntos e que eu espero continuemos a experimentar juntos em França.

Ao meu parceiro de box, Paul, uma grande obrigada pelo seu bom humor e pelo seu apoio diário. Não podia ter esperado por um parceiro melhor.

Aos meus amigos em França e ao meu namorado, por acreditarem sempre em mim e por estarem sempre presentes em todas as circunstâncias.

E finalmente, uma grande obrigada à minha família e especialmente aos meus pais, sem os quais não teria sido capaz de alcançar este curso. Obrigado por todo o amor, apoio e confiança que me têm dado.

RESUMO

O fígado é um órgão de importância vital e qualquer disfunção terá consequências graves para o nosso corpo em geral. A cirrose, a patologia crónica mais frequente do fígado, constitui um grande problema de saúde pública.

A cirrose hepática é uma doença crónica que se desenvolve devido à destruição de células hepáticas, bem como sua regeneração de forma desordenada. É uma doença que ocorre na fase final das doenças hepáticas crónicas com uma perturbação irreversível da sua estrutura e função normais.

Dependendo da sua etiologia e gravidade, a doença apresenta diferentes sintomas e complicações, bem como manifestações orais com a influência de bactérias. Estas bactérias desempenham um papel importante no aparecimento da periodontite, bem como no desenvolvimento de doenças crónicas do fígado, principalmente da esteatose hepática não alcoólica.

O microbioma intestinal e a doença hepática comunicam através da veia porta. Portanto, na doença hepática, a disbiose intestinal é formada com a presença de bactérias orais. Por outro lado, a inflamação crónica associada à periodontite parece contribuir para a fisiopatologia e progressão natural da doença hepática crónica.

Assim parece existir uma certa relação bidireccional, razão pela qual está a emergir um novo eixo oral-intestinal-fígado. No entanto, esta associação ainda não está totalmente estabelecida.

ABSTRACT

The liver is a vitally important organ and any dysfunction will have serious consequences for our body in general. Cirrhosis, the most common chronic liver disease, is a major public health problem.

Liver cirrhosis is a chronic disease that develops as a result of the destruction of liver cells as well as their regeneration in a disordered way. It is a disease that occurs in the final phase of chronic liver diseases with an irreversible disruption of its normal structure and function.

Depending on its aetiology and severity, the disease presents different symptoms and complications, as well as oral manifestations with the influence of bacteria. These bacteria play an important role in the onset of periodontitis as well as in the development of chronic liver diseases, especially non-alcoholic fatty liver disease.

The gut microbiome and liver disease communicate through the portal vein. Therefore, in liver disease, gut dysbiosis is formed with the presence of oral bacteria. Also, the chronic inflammation associated with periodontitis appears to contribute to the pathophysiology and natural progression of chronic liver diseases.

Thus, there seems to be a certain bidirectional relationship, which is why a new oral-intestinal-liver axis is emerging. However, this association is not yet fully established.

ÍNDICE GERAL

I.	INTRODUÇÃO.....	13
II.	DESENVOLVIMENTO.....	15
1.	O fígado	15
1.1	Anatomia e fisiologia do fígado	15
1.2	As insuficiências hepáticas.....	17
1.2.1	Agudas	17
1.2.2	Crônicas	19
2.	A cirrose hepática	22
2.1	Etiologia	24
2.1.1	A cirrose alcoólica	24
2.1.2	As hepatites virais	25
2.1.3	A esteatose hepática não alcoólica ou NAFLD	26
2.2	Sintomas e complicações	27
2.2.1	A hipertensão portal.....	27
2.2.2	A ascite e a síndrome hepatorenal	28
2.2.3	A hipertensão porto-pulmonar	28
2.2.4	As varizes gastroesofágicas	29
2.2.5	A encefalopatia hepática	29
2.2.6	A infecção bacteriana	30
2.2.7	O carcinoma hepatocelular	30
2.3	Diagnóstico.....	31
2.4	Tratamento Médico e Cirúrgico	34
3.	A inter-relação entre a patologia hepática e a cavidade oral	35
3.1	Manifestações orais	35
3.1.1	Manifestações orais da cirrose alcoólica	38
3.1.2	Manifestações orais das hepatites.....	38
3.2	Influência das bactérias orais nas doenças hepáticas	39
3.2.1	Ambiente oral	39
3.2.2	As principais bactérias envolvidas.....	41
3.2.3	A ação dos mediadores inflamatórios	44

3.2.4	O eixo oral-intestino-hepático.....	48
III.	CONCLUSÃO.....	53
IV.	BIBLIOGRAFIA.....	55

Índice de figuras

Figura 1 : Esquema do lóbulo hepático – adaptado de Andre, Caroli & Hecht	16
Figura 2 : Carga global de mortalidade relacionada as hepatites virais – adaptado de Asrani, Devarbhavi, Eaton & Kamath	19
Figura 3 : Replicação do VHB - adaptado de Ouzan	20
Figura 4 : Fotografias de um fígado saudável e um fígado cirrótico – adaptado de Heidelbaugh & Bruderly	23
Figura 5 : Fotografias de uma vista microscópica de um fígado saudável e um fígado cirrótico – adaptado de Heidelbaugh & Bruderly.....	24
Figura 6 : Principais fontes de produção de ROS no fígado durante o consumo de álcool (ROS = ERO) – adaptado de Galicia-Moreno & Gutiérrez-Reyes	25
Figura 7 : Evolução da doença periodontal – adaptado de Nisand D, Struillo X, Vincent-Bugnas S, Range H & Gosset M.	37
Figura 8 : Esquematização da atuação de PG – adaptado de Nagasaki, Sakamoto, Chea, Ishida, Furusho, Fujii & al.....	46
Figura 9 : Esquematização de todas as ações – adaptado de Han, Sun & Yang	47
Figura 10 : A relação entre o fígado e o intestino – adaptado de Jiang & Schnabl.....	49
Figura 11 : Esquematização da disbiose entre a cavidade oral, o intestino e o fígado - adaptado de Acharya, Sahingur & Bajaj	51

Índice de tabela

Tabela 1 : Diferentes vírus da hepatite e suas características	22
Tabela 2 : Score Child-Pugh na doença hepática crónica – adaptado de Albers, Hartmann, Bircher & Creutzfeldt W.	33

Lista de abreviaturas

AA – *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans*

ADN – Acido Desoxirribonucleico

ALT – Alanina aminotransferase

AST – Aspartato aminotransferase

cccDNA - ADN circular covalentemente fechado

CEH – Células estreladas hepáticas

CHC – Carcinoma hepatocelular

ERO – Espécies reativas de oxigénio

HSP - proteínas de choque térmico

IHA – Insuficiência hepática aguda

IL – Interleucinas

INR - rácio internacional normalizado

LPS – Lipopolissacarídeo

MELD - modelo para doença hepática em fase terminal

mRNA – RNA mensageiro

NAFLD – Esteatose hepática não alcoólica

NASH – Esteatohepatite não alcoólica

rcDNA – ADN de dupla cadeia

RNA – Acido ribonucleico

PAMP – Padrão molecular associado a patógenos

PG – *Porphyromonas gengivalis*

SS – Síndrome de Sjögren

TGF – Fator de crescimento

TLR – Recetor Toll-Like

TLR2- – Recetor Toll-Like 2 perturbado

TNF – Fator de necrose tumoral

VHB – Vírus da hepatite B

VHC – Vírus da hepatite C

VIH – Vírus da imunodeficiência humana

I. INTRODUÇÃO

O fígado é um órgão de extrema importância no nosso organismo pelas suas funções essenciais de síntese, armazenamento e eliminação de substâncias. Ele permite a produção de triglicéridos, colesterol, lipoproteínas e permite a degradação de toxinas, medicamentos e produtos potencialmente tóxicos ao organismo. Tem também um papel na cascata de coagulação e no processo de defesa imunitária (1).

A cirrose é a patologia crónica mais frequente no fígado pelo que é considerada como um verdadeiro problema de saúde pública. Existem três fatores na origem de 90% dos casos, que são o álcool, os vírus da hepatite B e C e o síndrome metabólico associado ao excesso de peso ou obesidade (2).

As doenças hepáticas têm repercussões na cavidade oral, como ao nível da mucosa oral onde podemos encontrar clinicamente ulcerações, lesões brancas e hemorragias, ou ainda ao nível das glândulas salivares onde podemos ter uma redução da produção de saliva ou xerostomia. Todas estas alterações vão provocar uma mudança de composição da placa bacteriana, favorecendo o aparecimento de lesões de cáries e patologia periodontal (3).

O tipo de doenças periodontais associadas depende significativamente das etiologias, da severidade e da gravidade da cirrose hepática. A cirrose hepática é um fator de risco para as doenças periodontais, enquanto as bactérias que infetam o periodonto estão implicadas no mecanismo fisiopatológico da cirrose (4).

A disbiose, definida como uma alteração patológica do microbioma, provoca um efeito diferente em função da etiologia, da gravidade da doença e dos fatores externos. Na maioria dos casos, o tratamento da cirrose é orientado no eixo intestino-fígado e não ao nível da microbiota oral. Em estudos recentes foi demonstrado que as variações ao nível da microbiota bucal permitem o atraso da progressão da cirrose, por isso, o eixo oral-intestino-fígado será uma perspetiva que vamos abordar nesta revisão (5).

Assim, o objetivo desta revisão narrativa é perceber a inter-relação que existe entre as doenças hepáticas e a cavidade oral. Para a elaboração desta revisão, a pesquisa

bibliográfica vai ser feita a partir das bases de dados PubMed, Medline, Google Scholar, Cochrane Library, pesquisando artigos dos últimos 10 anos com as seguintes palavras-chaves : “doenças hepáticas”, “cirrose hepática”, “manifestações orais”, “microbiota”.

II. DESENVOLVIMENTO

1. O fígado

1.1 Anatomia e fisiologia do fígado

O fígado, com a sua forma em hemicúpula, é o maior órgão do corpo humano. Embora represente só 2,5% do peso corporal, o fígado é responsável por 20% do gasto total da energia em repouso, o que mostra o seu importante papel no corpo humano através das diferentes funções :

- A manutenção da homeostase nutricional através da síntese, armazenamento e a metabolização dos nutrientes como a glucose, ácidos gordos e aminoácidos. É este órgão que irá gerar as alterações metabólicas numa situação pós-prandial, pós-absortivo ou de jejum, para permitir a síntese das substâncias necessárias para o bom funcionamento do nosso organismo.
- A desintoxicação e eliminação de substâncias tóxicas.
- A degradação das substâncias endógenas como o colesterol, é o local exclusivo de degradação e eliminação do colesterol, gera a homeostase do colesterol.
- A síntese de fatores de coagulação que geram o equilíbrio hemostático, permitem uma boa cicatrização e um bom controlo da hemorragia.
- A produção de biliar e ureia.

O fígado é assim um órgão vital para o corpo humano, pelo que qualquer disfunção pode ter consequências graves no organismo (6,7).

A vascularização do fígado é também importante, uma vez que é um dos órgãos mais densamente vascularizados. A cada minuto, num adulto, o fígado é atravessado por 1,4 litros de sangue graças ao sistema da veia porta e à artéria hepática que são os dois principais vasos. A veia porta permite que substâncias do estômago, intestinos, baço e pâncreas sejam trazidas

para o fígado para processamento. Depois de entrar no fígado, a veia porta divide-se num ramo direito, um ramo esquerdo e pequenos ramos que atravessam o fígado. O sangue deixa depois o fígado para regressar à circulação sistémica através das veias hepáticas. A artéria hepática fornece principalmente o oxigénio necessário para as células hepáticas (8).

Em termos histológicos, o fígado é constituído por milhões de lóbulos hepáticos que estão organizados sob a forma de um hexágono. Estes lóbulos são compostos por hepatócitos que estão dispostos em trabéculas convergindo para o centro do lóbulo. Entre as trabéculas encontramos as células de Kupffer nas paredes e vários canais que nelas circulam, nomeadamente : vasos sanguíneos para fornecer os lóbulos e recolher as substâncias produzidas, canalículos biliares que recolhem a bÍlis produzida pelos lóbulos, e uma veia centrilobular que recolhe o sangue do lóbulo. Os espaços porta, localizados na periferia de cada hexágono de lóbulos, têm uma tríade portal constituída por um pequeno canal biliar, uma arteríola, um ramo da artéria hepática e uma vênula, um ramo da veia portal (figura 1) (9).

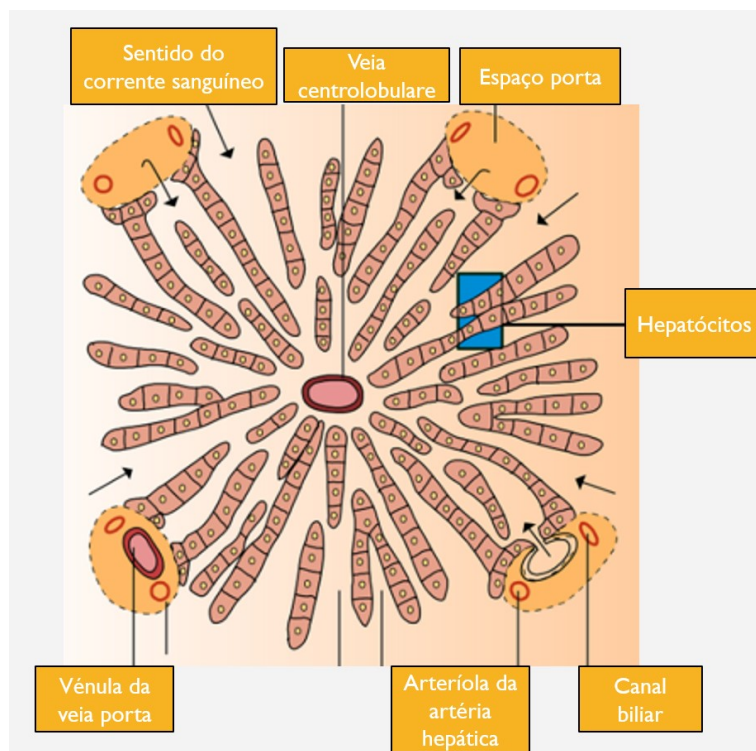


Figura 1 : Esquema do lóbulo hepático – adaptado de Andre, Caroli & Hecht (9)

1.2 As insuficiências hepáticas

1.2.1 Agudas

Uma insuficiência hepática aguda (IHA) pode ser definida como uma inflamação do fígado com uma perda das funções hepáticas num fígado anteriormente saudável, ou uma perda das funções de síntese e depuração que terá repercussões sistémicas. Existem diferentes formas de IHA, sendo a forma moderada em que o fator de coagulação é superior a 50% e a forma severa quando este fator é inferior a 50%. De acordo com a sua velocidade de instalação pode ser classificada como hiperaguda (menos de 7 dias), aguda (entre 8 e 28 dias) e sub-aguda (entre 29 dias e 8 semanas). A gravidade da IHA depende do grau de disfunção hepática, nomeadamente a severidade da coagulopatia, e do grau de encefalopatia hepática. Se a IHA estiver associada a encefalopatia hepática então é definida como fulminante (10).

As IHA têm duas etiologias principais : as virais e as tóxicas. Tanto na Europa como nos Estados-Unidos, as etiologias tóxicas são as mais comuns, particularmente devido ao paracetamol. Esta é dose-dependente e a sobredosagem pode ser involuntária, com a combinação de vários medicamentos, ou voluntária, como em casos de tentativa de suicídio (11).

Existem também outras substâncias medicamentosas que induzem as IHA de origem tóxica tais como os antibióticos, os antiepiléticos e os antituberculosos. As manifestações clínicas das IHA tóxicas são geralmente inespecíficas e podem incluir anorexia, astenia, dores abdominais, diarreia, icterícia e febre antes do aparecimento dos sinais neurológicos (10).

Dentro das etiologias tóxicas, existe também a intoxicação ao consumo de cogumelos *Amanita phalloides*. É um dos cogumelos com intoxicação classificado como severo, com síndromes que são mais frequentemente graves, apesar do uso de terapias antidroga. Em caso de ineficiência, o transplante de fígado continua a ser o único recurso (12).

As IHA de origem viral são principalmente os vírus da hepatite A, B, C, D e E (tabela 1). O vírus da hepatite A raramente é fatal e nunca progride para a hepatite crónica. É responsável por 0,5% de todas as mortes causadas pelas hepatites virais. É transmitida ou pela via fecal-oral, ou através de alimentos ou água contaminados ou em áreas com falta de higiene. A transmissão também pode ocorrer através do contacto sexual e entre utilizadores de drogas injetáveis. A hepatite A pode produzir uma inflamação e necrose do fígado e pode resultar em uma inflamação fulminante. Por vezes, é mesmo necessário a realização de transplante. Para prevenir a hepatite A, a vacina é a melhor opção e é recomendada para crianças a partir de 1 ano (13,14).

O vírus da hepatite E é transmitido da mesma forma que o vírus da hepatite A, ou seja, através da via fecal-oral. A infeção geralmente desaparece dentro de 2 -6 semanas, mas por vezes progride para uma hepatite fulminante, o que resulta a morte do doente. O vírus da hepatite E é responsável por 3,3% da mortalidade por hepatites virais. Em algumas raras vezes, pode causar infeções crónicas em pessoas que tenham imunodeficiências. Assim como a hepatite A, a hepatite E pode também produzir inflamação e necrose do fígado (14-16).

O vírus da hepatite D precisa que o vírus da hepatite B (VHB) já esteja presente e afeta cerca de 5% dos doentes com infeção crónica pelo VHB. É transmitido entre mãe e filho durante o parto ou através de sangue e relações sexuais. A coinfeção do VHB é considerada a forma mais grave de hepatite viral crónica devido à rápida progressão para o carcinoma hepatocelular (CHC) e morte hepática. Atualmente, a sua infeção foi grandemente reduzida pela vacina contra o VHB (17).

O VHB não requer tratamento específico enquanto na fase aguda, porque o sistema imunitário controla a infeção e é capaz de eliminar o vírus no prazo de 6 meses (18).

Apenas 25-30% dos doentes infetados com o vírus da hepatite C (VHC) apresentaram sintomas, sendo a icterícia o sintoma mais específico. E apenas 20 a 30% dos doentes recuperaram espontaneamente, com o resto a progredir para a hepatite crónica. O VHC é a principal causa do cancro do fígado (19).

O VHB e VHC podem provocar IHA, mas a sua forma mais frequentemente encontrada é a crónica.

1.2.2 Crônicas

Os vírus principalmente envolvidos são o VHB e o VHC. Estes são responsáveis por 96% da mortalidade da hepatite. A nível mundial, em 2015, o número de pessoas infectadas pelo VHB foi estimado em 257 milhões e pelo VHC em 71 milhões (figura 2).

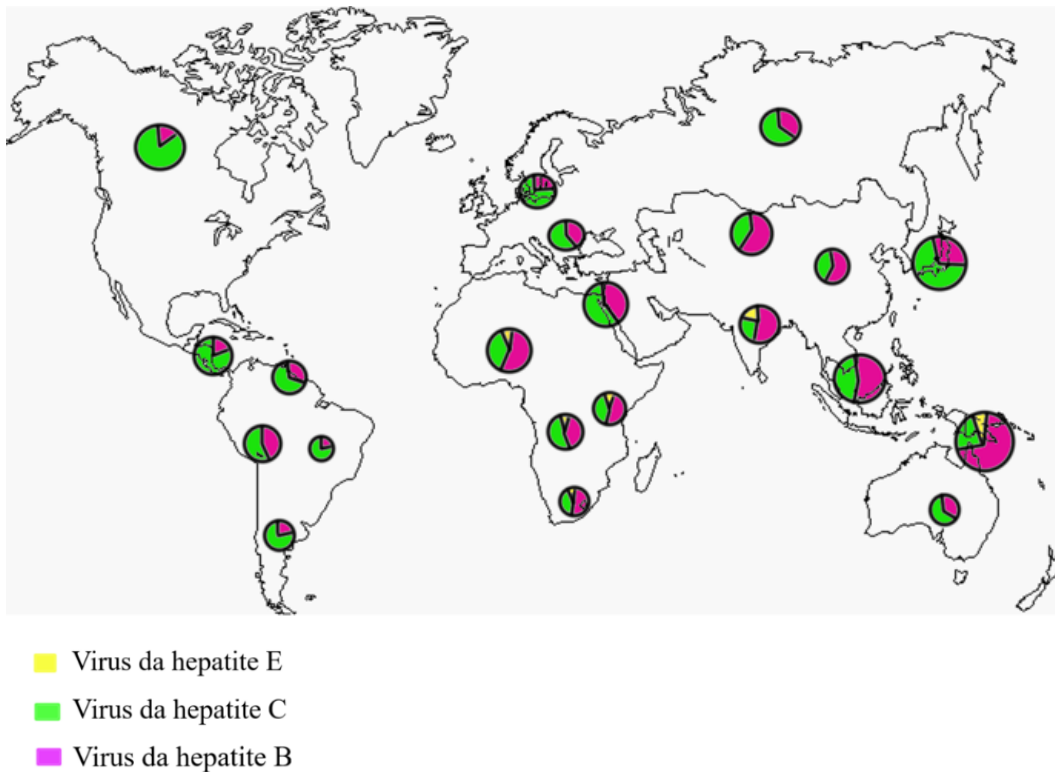


Figura 2 : Carga global de mortalidade relacionada às hepatites virais – adaptado de Asrani, Devarbhavi, Eaton & Kamath (15)

Vírus da Hepatite B (VHB) :

O VHB é um vírus de ADN (ácido desoxirribonucleico) de 3200 nucleótidos circulares de dupla cadeia (rcDNA), pertencente à família *Hepadnaviridae*. A sua infeção começa com a sua entrada nos hepatócitos. Depois o vírus é internalizado na célula e esta célula contendo o ADN viral é transportada para o núcleo. O rcDNA é então convertido em

cccDNA (ADN circular covalentemente fechado), que serve de modelo para a síntese de ADN viral. É este cccDNA que permite a persistência do VHB em hepatócitos. Os vários mRNAs transcritos do cccDNA são necessários para a produção de proteínas, proteínas virais, mas também como modelo para retrotranscrição em rcDNAs. Estes rcDNAs contidos nas nucleocapsidas maduras podem então ser devolvidos ao núcleo para sintetizar de novo o cccDNA, ou ser segregadas (figura 3) (20).

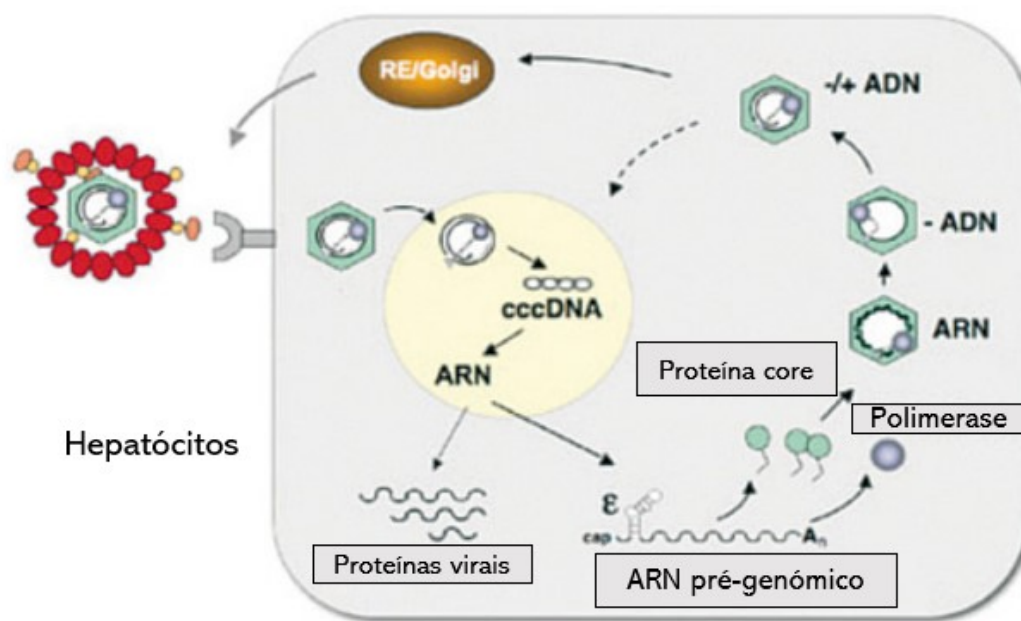


Figura 3 : Replicação do VHB - adaptado de Ouzan (21)

A sua infecção crónica é um processo dinâmico e complexo que reflete a interação entre a replicação viral e a resposta imunitária do hospedeiro. A infecção viral começa quando a partícula se liga à superfície dos hepatócitos e o seu ciclo de multiplicação pode ter lugar no citoplasma e no núcleo dos hepatócitos (22).

A infecção crónica pelo VHB é definida pela persistência do antígeno AgHBs 6 meses após a hepatite aguda. O VHB transmite-se verticalmente, de mãe para filho, mas também horizontalmente no seio de uma família ou através de agulhas, tatuagens, piercings, exposição a sangue ou fluidos biológicos infetados, tais como a saliva, as secreções vaginais

ou fluido seminal. O desenvolvimento de infecção crónica depende em grande parte da idade em que se contrai a infecção, ou seja, os indivíduos de alto risco correspondem a 80-90% dos bebés infetados e 30-50% das crianças infetadas antes dos 6 anos de idade. Apenas 5% dos doentes infetados na idade adulta desenvolverão doença crónica e 20-30% destes doentes desenvolverão cirrose ou o cancro do fígado. O VHB é a principal causa do desenvolvimento de cirrose hepática e de CHC (23).

O nível de replicação viral deve ser sistematicamente medido, uma vez que é um determinante importante da progressão da doença hepática crónica até à cirrose ou CHC e um elemento muito importante na decisão terapêutica (22).

Vírus da Hepatite C (VHC):

O VHC é um vírus de RNA (ácido ribonucleico) de cadeia única de polaridade positiva, que infeta seres humanos exclusivamente por via sanguínea. A infecção começa quando o vírus se liga à superfície do hepatócito e a sua entrada depende do pH. Durante este processo, a nucleocapsida libera RNA viral que é depois traduzido para gerar diferentes proteínas. O processo de replicação permite a síntese de RNA de cadeia única de polaridade negativa, com uma sequência complementar ao RNA genómico viral. Esta cadeia de polaridade negativa serve então de modelo para a síntese de numerosas moléculas de RNA genómico viral de polaridade positiva. Estas novas moléculas são então utilizadas como modelo para tradução e replicação do genoma ou são encapsuladas para formar novas partículas virais (24).

A sua persistência viral deve-se, por um lado, à rápida cinética de replicação, ou seja, a uma produção diária de viriões estimada em 10^{12} partículas virais durante a fase crónica do VHC e, por outro lado, à elevada variabilidade genética do VHC, uma vez que a replicação ocorre na ausência de correção de erros e resulta no aparecimento de numerosas variantes virais. O VHC corresponde assim a 6 grandes grupos de VHC e cerca de uma centena de subtipos diferentes (25).

Constitui um verdadeiro problema de saúde pública mundial devido à sua elevada taxa de progressão para a cronicidade e sua potencial evolução para cirrose ou CHC, que são

as principais causas de mortalidade relacionada com o VHC. Em Portugal, existem aproximadamente 100.000 a 150.000 doentes infetados com VHC, o que corresponde a 1-1,5% da população. Destes doentes, 30% desenvolve cirrose hepática compensada, 6% cirrose hepática descompensada e 4% CHC. A população mais afetada é a dos utilizadores de drogas intravenosa (50%) e dos doentes já infetados com o vírus da imunodeficiência humana (30%) (26,27).

	A	B	C	D	E
Ácido nucleico	ARN	ADN	ARN	ARN	ARN
Modo de transmissão	Oro-fecal	Sangue, sexo, mãe-filho	Sangue, sexo	Sangue, sexo, mãe-filho	Oro-fecal
Coinfecção	-	Hepatite D	VIH frequentemente	Hepatite B necessária	-
Cronicidade	Não	Crianças: 80-90% Adultos: 5%	55-85%	5% dos doentes com VHB	Não
Vacina	Sim	Sim	Não	Sim	Não

Tabela 1 : Diferentes vírus da hepatite e suas características (10,11,13,15–19,23,26,27)

2. A cirrose hepática

A cirrose hepática é uma doença crónica que se traduz por uma afeção irreversível e difusa do fígado com a destruição das células hepáticas e suas regenerações de maneira desordenadas. Esta doença aparece na fase final da doença hepática crónica, caracterizada por lesão difusa das células do parênquima hepático com perturbação da sua estrutura normal com regeneração nodular e desenvolvimento da fibrose. O desenvolvimento da cirrose ocorre ao longo de meses ou anos até atingir um estado irreversível. A cirrose é desencadeada por

um aumento da inflamação e correspondentes mediadores inflamatórios tais como as células estreladas hepáticas, células de Kupffer, colangiócitos e células T hepáticas, que libertam moléculas inflamatórias tais como os fatores de necrose tumorais (TNF), os fatores de crescimento (TGF)- β 1 e as interleucinas (IL)-6. Esta libertação irá ativar as células estreladas hepáticas (CEH) desencadeando um desequilíbrio entre a fibrogénese e a fibrólise. A fibrogénese irá ultrapassar a fibrólise com a formação dos miofibroblastos pelas CEH que sintetizam colagénio, causando assim fibrose a longo prazo (figuras 4 e 5) (5).

Particularmente relevante é o facto de quando ocorrem sinais clínicos, 80 a 90% do parênquima hepático já se encontra envolvido. Numa fase inicial, diz-se que a cirrose hepática é compensada, uma fase conhecida como assintomática ou com complicações leves como perda de peso, cansaço ou má absorção de vitamina D. Seguindo a história natural da doença, esta ficará descompensada, com complicações mais graves como ascite, hipertensão portal ou outros sintomas (28).

A sua etiologia é múltipla e irá determinar a sua evolução. As etiologias mais comuns são o álcool, as hepatites virais, bem como a esteatose hepática não alcoólica (NAFLD). Existem outras etiologias mais raras tais como a hemocromatose, as hepatopatias autoimunes, medicamentosas ou metabólicas (5,28).

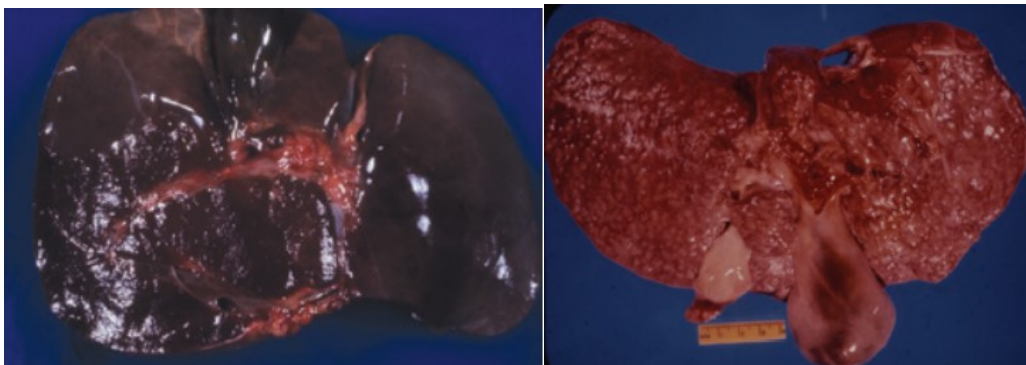


Figura 4 : Fotografias de um fígado saudável e um fígado cirrótico – do artigo de Heidelbaugh & Bruderly (28)

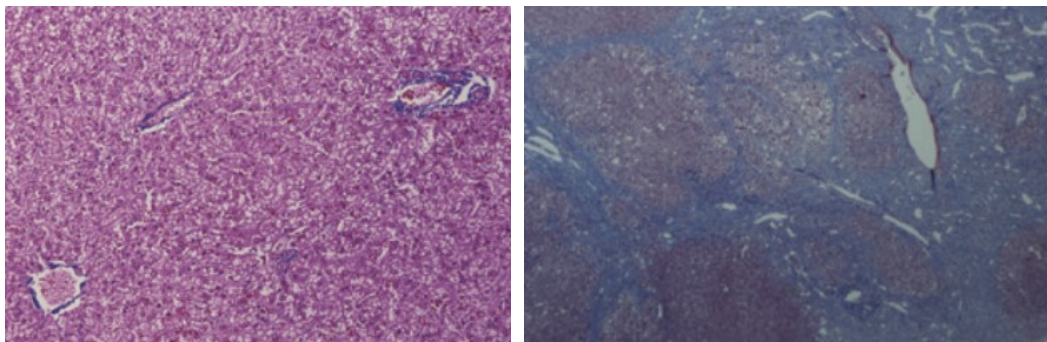


Figura 5 : Fotografias de uma vista microscópica de um fígado saudável e um fígado cirrótico – do artigo de Heidelberg, & Bruderly (28)

2.1 Etiologia

2.1.1 A cirrose alcoólica

Diz-se que a cirrose é alcoólica quando o processo inflamatório no fígado é devido ao consumo de álcool. Este tipo de cirrose é uma entidade bem definida no Ocidente porque é a principal etiologia da cirrose nesta região. A cirrose alcoólica ocorre quando o consumo de álcool excede 30g por dia para as mulheres e 50g por dia para os homens. Normalmente, desenvolve-se após cerca de 10 anos de consumo (29).

Portugal encontra-se nos 15 países do Mundo com maior consumo de álcool por habitante e, entre as diferentes doenças hepatobiliares, a cirrose alcoólica é a doença que causa mais mortalidade. A mortalidade deste tipo de cirrose é a mais elevada em comparação com outras formas de cirrose hepática (28,30).

A cirrose alcoólica depende igualmente de outros fatores de risco como os fumadores, as mulheres e os indivíduos obesos que têm um risco 2,5 a 3 vezes maior de desenvolver esta doença (31).

O stress oxidativo é um outro fator de risco. O stress oxidativo desempenha um papel importante no desenvolvimento da cirrose alcoólica. O fígado é o principal órgão de metabolização do etanol, que pode ocorrer de três maneiras diferentes. Em condições normais, esta metabolização utiliza principalmente duas desidrogenases, a álcool

desidrogenase e a aldeído desidrogenase para converter o etanol em acetato e finalmente ser libertado nos tecidos como monóxido de carbono, ácidos gordos e água. Em caso de consumo crónico de álcool, o sistema utilizará todas as diferentes vias para metabolizar o etanol, principalmente a via citocromo P2E1 / citocromo P450. Todas estas vias desencadeiam a formação de espécies de oxigénio altamente reativas (ERO) e produtos da peroxidação lipídica. O metabolismo hepático do álcool altera assim o metabolismo lipídico da célula que gerando esteatose, ou seja, o armazenamento excessivo de lípidos nos hepatócitos. Isto deve-se à inibição da oxidação dos ácidos gordos e subsequente acumulação de ácidos gordos com a formação de triglicéridos. Com a manutenção do consumo de álcool, a esteatose irá progressivamente agravar, inicialmente com sinais de insuficiência hepática e depois com a progressão para cirrose (figura 6) (32).

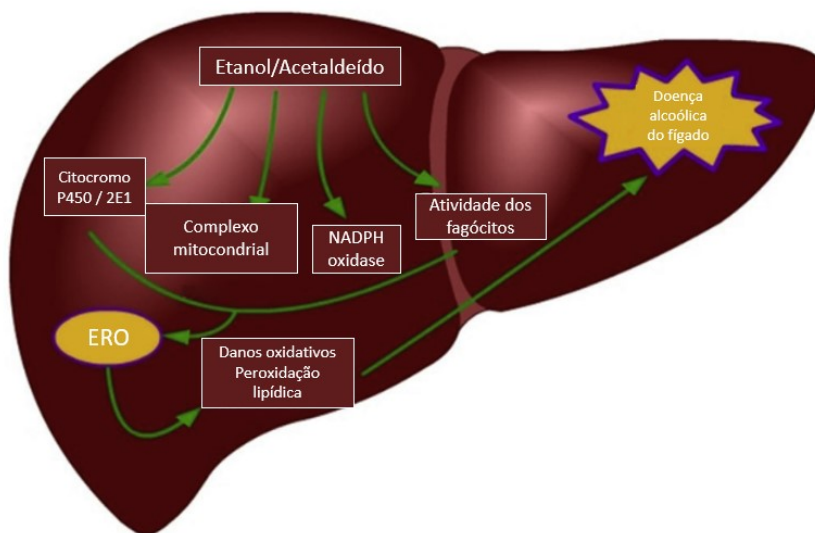


Figura 6 : Principais fontes de produção de ERO no fígado durante o consumo de álcool – adaptado de Galicia-Moreno & Gutiérrez-Reyes (33)

2.1.2 As hepatites virais

Como já vimos anteriormente, as hepatites virais, principalmente a B e C, são as principais causas da cirrose. Se não forem detetadas e/ou tratadas durante mais de seis meses,

estes dois tipos de hepatites podem evoluir para cirrose ou mesmo CHC. São de facto realmente um grande problema de saúde pública (23,26,27).

2.1.3 A esteatose hepática não alcoólica ou NAFLD

A esteatose hepática não alcoólica é uma doença hepática crónica causada pela obesidade, incluindo esteatose reversível simples, e esteatohepatite não alcoólica (NASH) que se apresenta como inflamação com degeneração de hepatócitos seguida de fibrose hepática. A NAFLD é uma doença cada vez mais presente, quer em países desenvolvidos quer em países em desenvolvimento. A taxa de morbilidade é elevada e corresponde a 30% nos países ocidentais e continua a aumentar devido ao aumento da obesidade. A maioria dos pacientes com NAFLD apresentam esteatose simples. No entanto, 10-20% da simples esteatose progride para a NASH e alguns casos acabam por conduzir a cirrose e cancro (34).

Esta doença é um distúrbio do metabolismo dos lípidos, com acumulação excessiva de triglicerídeos no fígado. Esta acumulação excessiva leva à inflamação que, por sua vez, pode causar danos nas membranas celulares devido à peroxidação lipídica e estimular as células de Kupffer, levando à fibrose. Recentemente, verificou-se que a acumulação de gordura, inflamação e fibrose na NASH são simultaneamente causadas por numerosos fatores de regulação, tais como o aumento de ácidos gordos, stress oxidativo, citocinas e lipopolissacarídeo bacteriano (LPS). A NASH está também geralmente associada a síndrome metabólica, no seguimento da diabetes tipo 2 e da obesidade. O seu diagnóstico é complicado e deve ser sempre confirmado por biópsia (34,35).

Hoje em dia, a obesidade vem crescendo de forma alarmante em todo o mundo. Em paralelo, o aumento da disponibilidade de agentes antivirais eficazes e então a redução do impacto das hepatites virais fazem que a NAFLD é considerada como o transtorno hepático mais comum no mundo, como uma prevalência até 35%. Entretanto, a real prevalência da NAFLD é subestimada, pois carater predominantemente assintomático da doença repercute em sua descoberta accidental. A NAFLD encontra-se então como a terceira indicação mais frequente para o transplante do fígado, mas com a previsão de ser a primeira nos próximos anos (36).

2.2 Sintomas e complicações

Os sintomas de cirrose não são específicos e por vezes são difíceis de identificar. Os sintomas mais frequentes são astenia, anorexia, dores abdominais na região epigástrica ou o hipocôndrio direito, febre, diarreia, vômitos e náuseas. Estes são os primeiros sintomas que a cirrose pode causar, mas a medida que se agrava, a cirrose pode levar às complicações mais graves, incluindo a morte do doente (37).

A cirrose hepática leva muitas complicações que afetam todo o nosso corpo, por isso é muito importante diagnosticar esta doença precocemente e ensinar à população a necessidade de procurar cuidados médicos em caso de distúrbios digestivos (37).

2.2.1 A hipertensão portal

É uma das complicações principais da cirrose e é caracterizada pelo aumento da pressão no sistema porta. Este aumento é devido a uma combinação de resistência intra-hepática e fluxo sanguíneo portal aumentado. No processo fisiopatológico da cirrose, a resistência intra-hepática deve-se a um fenómeno estrutural (compressão de nódulos regenerativos) e dinâmico (aumento do tórus vascular) causada pela diminuição da produção de uma molécula vasodilatadora, o óxido nítrico. Além disso, as CEH sintetizam de maneira excessiva a endotelina-1, um peptídeo vasoconstritor. É então criado um desequilíbrio entre substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras, contribuindo para o aumento da resistência intra-hepática. Este aumento da resistência leva à hipertensão portal e a formação de redes venosas colaterais bem como o aumento da produção de fatores de dilatação na microcirculação intestinal e no sistema esplâncnico. Isto resulta no desenvolvimento de uma circulação hiperdinâmica, ativação da hormona antidiurética com a formação final de retenção hidrosódica. Tudo isto permite assim o aumento do fluxo sanguíneo portal, o que mantém e agrava a hipertensão portal (38,39).

A hipertensão portal é um fator de risco de infecções bacterianas pois esta conduz à criação de uma anastomose porto-sistêmica. Estas anastomoses desviam o sangue que normalmente vai para o fígado, prejudicando assim a desintoxicação, o funcionamento do sistema reticuloendotelial, a fagocitose dos neutrófilos e facilitando a translocação bacteriana, resultando em proliferação bacteriana e disfunção da barreira intestinal (40).

2.2.2 A ascite e a síndrome hepatorenal

A ascite é a principal complicação da cirrose. Esta complicação leva frequentemente à hospitalização com cerca de 15% dos doentes a morrer no prazo de um ano e 44% no prazo de cinco anos. Para a sua formação, são necessárias a hipertensão portal e a insuficiência hepatocelular. Na cirrose avançada, a vasodilatação esplâncnica devida à hipertensão portal agrava-se e desencadeia um disfuncionamento da circulação sanguínea sistêmica e esplâncnica. Tudo isto significa que a vasodilatação esplâncnica e sistêmica e a diminuição do débito cardíaco conduzirão a uma hipovolémia relativa com diminuição do volume sanguíneo efetivo que resulta da uma diminuição da vasoconstrição renal e da pressão arterial média. A fim de manter a pressão arterial, serão ativados fatores homeostáticos e antinatriuréticos e provocarão a retenção hidrossalina e o desenvolvimento de ascite. Além disso, a combinação de hipertensão portal e vasodilatação arterial esplâncnica altera a permeabilidade intestinal, o que facilita a fuga do fluido para a cavidade intra-abdominal (38,40).

2.2.3 A hipertensão porto-pulmonar

É uma complicação bem conhecida da cirrose. É uma doença complicada de detetar porque, durante muito tempo, os pacientes são assintomáticos. O sintoma mais frequente é a dispneia (dificuldade em respirar) mas outros sintomas tais como dores no peito, hemoptise (emissão pela boca de sangue proveniente das vias respiratórias baixas), lipotimia (estado de intenso mal-estar sem perda de consciência) ou síncope (perda de consciência) durante o

esforço podem se manifestar. É um processo bastante semelhante à hipertensão portal com um desequilíbrio de fatores vasoconstritores e vasodilatadores. O aumento dos mediadores vasoconstritores leva à remodelação vascular, com proliferação de células musculares lisas, fibrose e hipertrofia da adventícia, que estão associadas à trombose *in situ*, levando à obstrução do fluxo sanguíneo pulmonar e explicando o aumento da resistência vascular. A hipertensão portal é essencial à sua gênese, uma vez que a circulação hiperdinâmica contribui para o desenvolvimento da hipertensão porto-pulmonar (42).

Estes doentes estão num risco acrescido de trombose vascular pulmonar. Nos doentes com hipertensão porto-pulmonar, a opção de transplante de fígado pode melhorar e por vezes resolver completamente a hipertensão pulmonar (40).

2.2.4 As varizes gastroesofágicas

As varizes gastroesofágicas são devidas a hipertensão portal. A hipertensão portal leva a formação de novos vasos colaterais dentro e a volta do fígado. Frequentemente são localizados acima do fígado e abaixo do esófago. Estes vasos crescem e tornam-se tortuosos, formando as varizes gastroesofágicas com a capacidade de sangrar espontaneamente. Estão presentes em aproximadamente 50% dos doentes cirróticos. O seu aspeto e tamanho dependem da gravidade da doença. A hemorragia varicosa é a complicação mais fatal da cirrose, com uma taxa de mortalidade de 20% em 6 semanas (40).

2.2.5 A encefalopatia hepática

É uma doença neuropsiquiátrica complexa que pode variar desde uma ligeira confusão até ao coma e à morte. A sua fisiopatologia ainda não está bem estabelecida, mas parece que a acumulação de substâncias tóxicas, particularmente amoníaco, e uma inflamação sistémica levam a uma alteração da barreira hematoencefálica, o que altera a taxa dos neurotransmissores. A incapacidade do fígado para eliminar o amoníaco produzido pelas bactérias contribui para o stress oxidativo através da produção de radicais livres, o que leva

a alterações morfológicas e funcionais nos astrócitos cerebrais. As suas manifestações resultam essencialmente de alterações do estado mental, incluindo problemas de atenção ou vigília, alterações de humor, tais como euforia ou ansiedade ou ainda mudança de personalidade. Os doentes geralmente têm uma falta de julgamento, e, portanto, uma má qualidade de vida e um elevado risco de acidentes (40,43).

2.2.6 A infecção bacteriana

É uma complicação tardia da cirrose, geralmente associada à insuficiência hepatocelular e hipertensão portal que ajuda na translocação bacteriana intestinal. Estas infeções são frequentemente complicações das outras complicações da cirrose, tais como a ascite com infecção do líquido da ascite ou ainda a hemorragia gastrointestinal, que é um fator importante na translocação bacteriana intestinal. Na fase de cirrose descompensada, as infeções bacterianas são comuns, com uma prevalência estimada de 25-35% em cirróticos hospitalizados. As infeções bacterianas podem progredir rapidamente e o risco de morte por sepsia é particularmente elevado. É, portanto, muito importante prevenir estas infeções, especialmente em pacientes de transplante (44).

2.2.7 O carcinoma hepatocelular

O CHC é o quinto tumor mais comum a nível mundial e a segunda principal causa de morte por cancro. Alguns estudos sugerem que a sua incidência continuará a aumentar até 2030. Os pacientes com cirrose são considerados de grupo de alto risco porque a prevalência de cirrose nos doentes com CHC é estimada em 85-95% (45).

Dos principais fatores de risco, o VHB e o VHC são os principais. Isto deve-se aos seus genomas, cada um contendo uma determinada proteína que desempenha um papel chave no desenvolvimento do CHC. A integração de elementos virais no genoma hospedeiro leva à transformação oncogénica direta de hepatócitos. As proteínas envolvidas têm atividades multifuncionais tais como a transação de proteínas oncogénicas, alteração da especificidade do ADN e fator de transcrição, alteração dos genes supressores do tumor e regulação das vias

de sinalização, como a ativação da via Ras-Raf-MAPK que desempenha um papel crucial na sobrevivência e desenvolvimento das células tumorais ou a via de sinalização WNT/ β -catenina que facilita o crescimento, proliferação e diferenciação das células estaminais cancerígenas, exercendo assim papéis cruciais na autogénese tumoral e na resposta terapêutica. Todas estas alterações epigenéticas desempenham um papel fundamental no desenvolvimento da hepatocarcinogénese (46).

O diagnóstico do CHC é fácil de estabelecer, de forma não invasiva e o seu tratamento só pode ser iniciado com base na ressonância magnética ou na tomografia computadorizada (45).

2.3 Diagnóstico

O diagnóstico da cirrose, tal como mencionado anteriormente, é difícil de identificar devido a ausência de sintomas ou sintomas comuns. Um exame biológico com testes hepáticos convencionais é frequentemente iniciado para determinar níveis de alanina-aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), bilirrubina, fosfatase alcalina, albumina e tempo de protrombina. AST, ALT, bilirrubina e fosfatase alcalina não são verdadeiros indicadores da função hepática, contudo AST e ALT são enzimas libertadas de hepatócitos danificados para a corrente sanguínea. São, portanto, úteis para o diagnóstico da inflamação do fígado, mas não para determinar a gravidade da cirrose (47).

O tempo de protrombina é um marcador mais preciso da disfunção hepática. Isto porque a síntese hepática das proteínas da cascata da coagulação é necessária para manter um tempo normal de protrombina. Quando um paciente tem cirrose, a capacidade do fígado para sintetizar estas proteínas diminui e o tempo de protrombina aumenta. No entanto, há que ter cuidado, uma vez que o tempo de protrombina não é específico da disfunção hepática e outras perturbações como coagulopatias hereditárias, desnutrição, má absorção, podem explicar tempos de coagulação anormais (47).

A albumina, sintetizada exclusivamente pelo fígado, exprime uma diminuição dos níveis de disfunção hepática. Contudo, tal como acontece com o nível de protrombina, outras condições não-cirróticas podem afetar os níveis séricos (47).

O score de Child-Pugh é uma das medidas mais práticas para classificar a severidade da cirrose e prever a sobrevivência a 1-2 anos. Esta classificação é feita pela medição biológica dos níveis de albumina sérica, da bilirrubina total sérica e do tempo de protrombina (ou INR), mas também por sintomas clínicos tais como a presença ou grau do ascite e encefalopatia hepática. O prognóstico da cirrose é estabelecido de acordo com a pontuação total de pontos (entre 5 e 15 pontos) : Child-Pugh A corresponde a um total de 5-6 pontos para indicar uma cirrose leve com uma sobrevivência de 85-100%, Child-Pugh B : um total de 7-9 pontos para a cirrose moderada com uma sobrevivência de 60-80% e Child-Pugh C : um total de 10-15 pontos para a cirrose grave e uma sobrevivência de 35-45% (tabela 2) (48–50).

As biópsias hepáticas são a principal avaliação para detetar fibrose hepática e inflamação do parênquima hepático, mas continuam de ser técnicas invasivas. Neste sentido têm sido desenvolvidas técnicas não invasivas como a deteção de biomarcadores de fibrose que são facilmente reproduzíveis. Atualmente, existem marcadores recentemente desenvolvidos, tais como o péptido N-terminal de procolágeno tipo III e o YKL-40, que são fiáveis na deteção da fibrose ou cirrose avançada com uma sensibilidade e uma especificidade de 80%. O único problema é que estes são marcadores não específicos do fígado e podem ser influenciados por uma inflamação não hepática. Por consequente, novos marcadores do fígado e novos modelos de pontuação específicos. Relativamente às técnicas de imagens, como a ecografia, a tomografia computadorizada ou a ressonância magnética, estes podem não ser muito precisos para um diagnóstico precoce. Mais recentemente, a elastografia de onda de cisalhamento em tempo real e a elastografia de ressonância magnética são métodos que poderão ser mais eficazes para um diagnóstico precoce de cirrose (51).

Medidas	1	2	3
Ascite	Não	Leve	Moderado a severo
Encefalopatia	Não	Leve a moderado	Moderado a severo
Bilirrubina (mg/dl)	< 2	2-3	> 3
Albumina (g/l)	> 35	28-35	< 28
Tempo de protrombina (segundos) ou INR	< 4 < 1,7	4 – 6 1,7 – 2,3	> 6 > 2,3
Estádio A : 5-6 pontos → cirrose leve, sobrevivência 85-100% a 1 ano			
Estádio B : 7-9 pontos → cirrose moderada, sobrevivência 60-80% a 1 ano			
Estádio C : 10-15 pontos → cirrose severa, sobrevivência 35-45% a 1 ano			

Tabela 2 : Score Child-Pugh na doença hepática crônica – adaptado de Albers, Hartmann, Bircher & Creutzfeldt W. (48)

A pontuação MELD (modelo para doença hepática em fase terminal) é atualmente utilizada tanto ou mais do que a pontuação Child-Pugh devido à sua maior objetividade. A sua pontuação é calculada a partir de três valores laboratoriais que são bilirrubina total, creatina e INR (rácio internacional normalizado). Pode ser utilizado para prever a mortalidade a curto e médio prazo (3-12 meses) em diferentes situações clínicas para diferentes doenças/complicações hepáticas, bem como o risco de mortalidade pós-operatória para grandes cirurgias em pacientes cirróticos. Tornou-se essencial no contexto do transplante hepático, a fim de dar prioridade aos pacientes para transplante, é dada prioridade àqueles com a pontuação MELD mais alta. É também utilizada para gerir a ordem de prioridade para a atribuição de órgãos na lista de espera, com atualizações regulares (50).

A vantagem da pontuação MELD sobre a pontuação Child-Pugh é que tem em conta a função renal, um fator muito importante nos doentes com cirrose. Contudo, existem

algumas limitações, tais como o facto de não considerar a hipertensão portal, que influencia grandemente o risco de mortalidade, e que existem variações nos métodos de medição utilizados pelos diferentes laboratórios (50).

2.4 Tratamento Médico e Cirúrgico

O tratamento médico começa geralmente na fase de cirrose descompensada porque, em geral, na fase de cirrose compensada, o doente ainda não está consciente da sua doença. Quando os pacientes têm cirrose de etiologia viral, as diretrizes são para se realizar tratamento antiviral. Para pacientes com cirrose alcoólica, o passo chave é a abstinência do consumo de álcool. Para pacientes com esteatose hepática não alcoólica, o ponto de partida é a perda de peso, através de exercício físico, acompanhamento por um nutricionista e tratamento da síndrome metabólica. O tratamento da cirrose baseia-se principalmente no tratamento e prevenção de complicações (51,52).

Para todos os tipos de cirrose, a desnutrição é um fator que afeta 80% dos doentes cirróticos e quase todos os doentes descompensados. Esta desnutrição é devida a uma ingestão inadequada, uma disfunção de absorção e um catabolismo excessivo, o que pode levar à ascite e infeção, o que a longo prazo aumentará a mortalidade. Portanto, no tratamento básico destes doentes, é muito importante seguir uma dieta adequada com nutrientes essenciais como os aminoácidos a fim de promover a síntese de proteínas que são indispensáveis para todo o organismo (51).

A monitorização regular é primordial com numerosos testes biológicos realizados a cada 3 meses, bem como um controlo nutricional. São realizadas também ecografias de 6 em 6 meses para detetar o aparecimento do CHC o mais cedo possível (51).

O tratamento final da cirrose, quando o fígado está completamente destruído, é o transplante hepático, quando possível (51,52).

O transplante do fígado é, portanto, o tratamento de escolha para os pacientes cirróticos, pacientes com insuficiência hepática fulminante e pacientes com carcinoma hepatocelular. Todos os anos são realizados 10 mil transplantes de fígado e a sobrevivência

dos pacientes no primeiro ano é de 80 a 90%. Esta terapia dá os melhores resultados em termos de sobrevivência a longo prazo (53).

As complicações cirúrgicas mais comuns são o *leak* ou estenose biliar, trombose vascular e infecções sistêmicas. Ocorrem principalmente durante os primeiros meses após a cirurgia. A fim de os detetar, são necessários testes de imagem. As infecções cirúrgicas contribuem significativamente para a morbilidade pós-transplante e devem, portanto, ser procuradas ativamente em caso de febre ou aumento da proteína C-reativa (54).

A rejeição pode ocorrer em qualquer altura após o transplante, mas continua a ser uma complicação rara. O seu tratamento é a retransplantação (54).

Os imunossupressores têm efeitos secundários, sendo o principal a tensão arterial elevada. Outros são a intolerância à glicose e a diabetes, a dislipidemia e a obesidade, a insuficiência renal, a osteoporose, algumas formas de cancro e a anemia. Todos estes efeitos secundários requerem cuidados especiais, razão pela qual é importante o acompanhamento dos pacientes após o transplante (54).

Embora os resultados estejam constantemente a melhorar em relação à técnica cirúrgica, tratamentos imunossupressores, rejeições e infecções, um dos principais desafios atuais é a crescente procura de candidatos a transplante para um número insuficiente de dadores (53).

3. A inter-relação entre a patologia hepática e a cavidade oral

3.1 Manifestações orais

A saúde da cavidade oral é muito importante, ainda mais para os pacientes com doenças hepáticas cujos sistemas imunitários estão comprometidos, resultando num aumento do risco de desenvolver infecções e numa diminuição da capacidade de cicatrização (55).

As manifestações orais são muito importantes, pois são indicadores de má higiene oral e/ou doença crónica, que podem afetar algumas funções básicas, tais como a capacidade

de comer, falar e socializar, alterando as relações interpessoais do indivíduo e, portanto, uma má qualidade de vida. Estes pacientes precisam assim de apoio para cuidados estomatológicos especializados (56).

As diferentes manifestações orais dependem da etiologia e da gravidade da doença, mas também do comportamento e da higiene oral do doente. Geralmente, o doente com doença hepática crônica tem maior probabilidade de ter um fluxo salivar reduzido, o que os predisporá ao desenvolvimento de doenças periodontais e lesões de cáries (56).

Além disso, estes doentes têm uma atitude muito pobre em relação a higiene oral. Estudos mostram que escovam menos os dentes do que o resto da população e que os doentes com cirrose alcoólica escovam menos os dentes. De mesmo modo, as visitas ao dentista, são mais ocasionais entre os doentes cirróticos do que entre a população em geral, e os doentes com cirrose alcoólica também visitam o dentista com menos regularidade entre doentes cirróticos. Esta atitude negligente em relação à higiene oral pode explicar a maior probabilidade de estes pacientes perderem os seus dentes, especialmente os doentes com cirrose alcoólica (57).

Nas manifestações orais associadas à cirrose, está descrita também a xerostomia que é a sensação de boca seca. Esta sensação poderá ser ou não acompanhada de alterações qualitativas e/ou quantitativas da saliva. A hipossialia (diminuição quantitativa da saliva) é um fator importante porque leva a uma diminuição da remineralização dentária e da atividade antimicrobiana na boca, o que promove o desenvolvimento de doenças periodontais, lesões de cáries e lesões da mucosa oral. Estes pacientes podem por vezes, ter dificuldade em comer ou engolir alimentos e ter halitose. Os pacientes mais suscetíveis de desenvolver a hipossialia são os que tomam diuréticos (56–58).

A gengivite é uma manifestação oral muito comum, que pode ocorrer em qualquer altura da vida devido a uma acumulação de placa bacteriana que irá produzir uma inflamação das gengivas. A periodontite é a continuação da gengivite a longo prazo e a continuação de uma higiene oral deficiente, com bactérias desencadeando a destruição do suporte de inserção dos dentes que são o ligamento periodontal e o osso alveolar, e com a formação de bolsas periodontais onde as bactérias permanecerão se não forem tratadas (figura 7). Demais, ter

uma periodontite avançada, ou seja, 5 ou mais dentes com bolsas periodontais profundas, aumenta o risco de agravamento do fígado por um fator de 3-4 (59).



Figura 7 : Evolução da doença periodontal – adaptado de Nisand D, Struillo X, Vincent-Bugnas S, Range H & Gosset M. (60)

Associadas a estas patologias periodontais surgem hemorragias, que podem ser ligeiras ou graves, dependendo da severidade da doença. Desempenhando o fígado um papel importante na produção de fatores de coagulação, quanto mais grave for a disfunção hepática mais grave serão as hemorragias associadas às patologias periodontais (4).

A candidíase oral é a micose mais comum da cavidade oral. Esta infecção está geralmente associada aos *Candida Albicans* e é favorecida por uma higiene oral negligenciada ou ausente e por uma diminuição da saliva. Pode ser encontrada em forma aguda ou crónica. A forma aguda é manifestada por máculas esbranquiçadas que são facilmente removidas por uma simples raspagem, revelando a mucosa erosiva. A forma crónica é mais frequente nos idosos, seja de forma localizada, essencialmente na língua e palato, ou sob a forma de um foco, que é muito mais frequentemente encontrado, tal como a candidíase sub-protética que é a mais comum. Os doentes cirróticos são frequentemente expostos a este tipo de infecção devido ao seu sistema imunitário enfraquecido e à sua medicação (61).

Estas são as manifestações orais mais frequentemente encontradas, independentemente da etiologia da doença.

3.1.1 Manifestações orais da cirrose alcoólica

As manifestações orais da cirrose alcoólica são a glossite, a queilite angular e, mais especificamente, o aumento do tamanho da glândula parótida.

A glossite é manifestada por uma mudança de cor com manchas vermelhas rodeadas de branco. O tamanho também pode ser aumentado e o paciente pode sentir uma sensação de queimadura ou metálica. É uma inflamação cuja dor associada pode causar dificuldades em mastigar, engolir e falar. A glossite deve-se principalmente à desnutrição. Os alcoólicos têm uma ingestão alimentar inadequada e os efeitos hepatotóxicos do álcool sobre o metabolismo impedem a ingestão de alimentos (absorção, digestão, armazenamento, etc.). Esta desnutrição levará a carências, especialmente em vitaminas, tais como a vitamina B2 e a B12, que depois causam glossite (62,63).

A queilite angular é uma forma de candidíase oral que se forma na comissura labial unilateral ou bilateralmente com uma cor branca acinzentada. É também uma manifestação devido a carências dos pacientes alcoólicos (64).

Devido a ação do etanol, as glândulas salivares sofrem algumas alterações. Em primeiro lugar, um aumento do tamanho da glândula parótida com uma diminuição da sua função devido à acumulação de tecido adiposo e de gotículas lipídicas e uma alteração morfológica das glândulas salivares menores e submandibulares. Todo isto altera quantitativamente e qualitativamente a saliva que, como vimos anteriormente, não consegue proteger a boca como deveria, com o aparecimento de cáries, doenças periodontais até mesmo ao cancro da boca (65,66).

3.1.2 Manifestações orais das hepatites

Tanto a hepatite B como a C estão associadas ao desenvolvimento de líquen plano. Trata-se de uma inflamação crónica mucocutânea que pode ocorrer na mucosa bucal, genital,

na pele, nas unhas e no couro cabeludo. As lesões orais do líquen plano têm geralmente como alvo os lábios, a mucosa bucal e o dorso da língua. Pode manifestar-se com estrias lineares reticulares brancas ou múltiplas pápulas ou pigmentações purpúreas. Os pacientes relatam mais frequentemente comichão e dor no local da lesão (67).

É comum os pacientes cirróticos terem uma combinação tripla de VHC, síndrome de Sjögren (SS) e sialadenites ou linfoma das glândulas salivares (65).

A SS é uma das doenças reumatológicas inflamatórias mais comuns. A SS pode ser primária, quando surge isoladamente, ou secundária, quando surge associada a outra doença autoimune. É uma doença autoimune multi-sistêmica, que leva à destruição do parênquima de glândulas exócrinas, levando assim a uma hipofunção das glândulas salivares e lacrimais. O critério básico de diagnóstico é a presença de sialadenite focal das glândulas salivares, sendo assim fundamental uma biópsia das glândulas salivares menores. Em geral, os pacientes com SS têm sintomas e complicações dispersas pelo organismo, sendo assim muito importante uma abordagem multidisciplinar com profissionais de saúde de diferentes especialidades, a fim de propor um tratamento adequado. Ainda precisamos de mais estudos para estabelecer com precisão uma relação entre o VHC e o SS (68,69).

3.2 Influência das bactérias orais nas doenças hepáticas

3.2.1 Ambiente oral

A cavidade oral serve de ponte entre o ambiente externo e o corpo e constitui a primeira linha de defesa. A microbiota oral é um ecossistema complexo composto por mais de 700 espécies bacterianas, bem como vírus e fungos. A microbiota pode ser aeróbica ou anaeróbica, gram-negativa ou gram-positiva. Anteriormente, os organismos gram-negativos eram considerados as bactérias predominantes na periodontite, no entanto, os microrganismos gram-positivos encontrados em locais profundos são atualmente propostos como os agentes patogênicos mais importantes na periodontite. A microbiota encontrada na superfície dos dentes e nas mucosas encontra-se organizada num biofilme. Dentro deste biofilme, as encontram-se diversas bactérias patogênicas tais como a *Treponema denticola*,

a *Prevotella intermedia*, a *Porphyromonas gingivalis* (PG) e a *Fusobacterium nucleatum* (4,5,70).

O periodonto é o tecido que envolve o dente e é constituído por quatro componentes principais: a gengiva, o ligamento periodontal, o cemento e o osso alveolar. Existe um equilíbrio entre o microbioma da cavidade oral e o sistema imunitário. O desenvolvimento da periodontite deve-se principalmente a uma microbiota disbiótica, que desencadeia uma cascata de sinalização inflamatória descontrolada, favorecendo esta disbiose. A disbiose é uma modificação patológica do microbioma, com um desequilíbrio microbiano quer na sua composição quer na sua função. O seu desenvolvimento está também associado a doenças sistémicas, como já vimos anteriormente. Por conseguinte, a interação entre a microbiota oral e o sistema imunitário deve ser cuidadosamente regulada a fim de manter a homeostasia (5).

As doenças periodontais constituem um grande problema de saúde pública, uma vez que afetam 20-50% da população mundial. Em doentes com cirrose, a etiologia da periodontite é multifatorial: a falha do sistema imunitário leva a uma diminuição da capacidade do periodonto para resistir às bactérias patogénicas; a congestão portal e a diminuição dos números de capilares na mucosa reduzem significativamente o fornecimento de nutrientes e oxigénio aos tecidos periodontais; o mecanismo de autodefesa do periodonto, que fica ainda mais fraco devido a negligência da higiene oral que os doentes podem ter. Alguns estudos mostram que a perda óssea esteve sempre presente em doentes cirróticos em comparação com doentes saudáveis, apesar de condições (placas e hemorragias) iguais. Assim, mesmo com uma boa higiene oral, as doenças hepáticas são um fator de risco para as doenças periodontais, mas a negligência da higiene oral agrava ainda mais a qualidade do periodonto (4,59,71).

As bactérias têm um efeito muito nefasto no fígado, ainda mais que os doentes cirróticos têm uma taxa de infeções 4 a 5 vezes superior do que a população em geral. Estas bactérias libertam as suas toxinas, citoquinas e endotoxinas, o que aumenta a inflamação sistémica (4).

Embora as bactérias periodontopatogénicas sejam o principal fator etiológico da periodontite, a destruição dos tecidos moles e duros é essencialmente o resultado da resposta imunitária do hospedeiro à agressão bacteriana com a produção de citocinas pró-

inflamatórias tais como as IL, o TNF- α , as prostaglandinas e as metaloproteínas de matriz. A evolução da periodontite dependerá, portanto, da virulência das bactérias envolvidas, mas também do nível de resposta imunoinflamatória do hospedeiro (72).

3.2.2 As principais bactérias envolvidas

Porphyromonas gingivalis :

As bactérias associadas as doenças hepáticas incluem a **PG**. Trata-se de uma bactéria oral gram-negativa anaeróbia que é a principal causa de periodontite. É a principal componente do microbioma oral e é um colonizador de sucesso do epitélio oral. A PG é libertada do sulco para a corrente sanguínea e pode, portanto, ser encontrada no intestino e no fígado. Alguns estudos sobre os pacientes cirróticos mostram que mais de metade (54%) das espécies bacterianas do intestino são de origem oral. Esta abundância de bactérias oral no intestino indica que outras bactérias além da PG desempenham um papel na patologia da cirrose (34).

Alguns estudos mostram que a PG está mais relacionada em paciente com NASH. Um estudo com modelos animais demonstrou que uma injeção direta de PG e uma dieta rica em gordura provocava aumento do peso corporal e hepático, conduzia a uma acumulação de lípidos no fígado e provocava um aumento nos níveis de ALT e triglicerídeos. O ALT, localizado principalmente no fígado, é um indicador importante da função hepática diminuída. Os níveis de ALT aumentam na NASH, independentemente da associação alcoólica ou não alcoólica. Por consequente, estes resultados sugerem uma associação entre a diminuição da função hepática e a presença de infecção grave por PG (34).

Sabe-se que os principais fatores de virulência das PG são moléculas de padrão molecular associado a patógenos (PAMP), como as lipoproteínas e os LPS. Estes PAMP ligam-se a recetores específicos tais como os recetores *Toll-Like* (TLR) que são recetores transmembranares e causam a inflamação periodontal (34).

Os estudos mostram em ratos NASH induzidos por dieta rica em gordura, uma aumento significativa na expressão do TLR2 no fígado, sugerindo uma reatividade a PG-

PAMP. A infecção por PG exacerbou a progressão patológica, em particular a fase de fibrose da NASH, com a PG detetada no fígado, acompanhada por um aumento sérico LPS (34).

Num outro estudo, os pacientes com NASH receberam um tratamento periodontal não cirúrgico em bolsas maiores que 5mm, durante 3 meses e os pacientes mostraram uma redução da taxa sérica de ALT e AST. O tratamento periodontal pode ser, assim, um apoio eficaz nos doentes NASH. Alguns estudos mostram que a resolução da disfunção hepática, através do transplante de fígado, tem um efeito positivo no periodonto com redução da profundidade das bolsas periodontais a longo prazo. Existe igualmente uma correlação importante entre diversos marcadores analíticos e a doença periodontal. Estudos apontam para uma forte associação entre a taxa de fosfatase alcalina e a doença periodontal, bem como para um aumento da ALT em caso de periodontite moderada e da AST em presença de lesões periodontais graves. Tudo isto mostra bem a relação que existe entre a PG e a NASH, mas os mecanismos detalhados não são ainda bem esclarecidos (4,34,70,73,74).

Outros estudos têm investigado a relação entre a doença periodontal e a progressão da fibrose hepática na cirrose das hepatites B e C. Foram encontrados níveis salivares mais elevados de fimbrilina A genótipo PG, uma proteína que mede a invasão PG de células epiteliais gengivais, em doentes com cirrose. O estudo concluiu uma possível associação entre a doença periodontal e a progressão da doença hepática viral (75).

A PG é uma das bactérias periodontais mais proteolíticas, em grande parte devido à atividade das gengipainas e cisteínas proteases. A atividade de gengipainas está positivamente correlacionada com a perda de fixação em doentes com periodontite crónica. Aumentam a permeabilidade vascular e degradam o fibrinogénio, a fibrina e o fator X, perturbando a coagulação. PG, fazendo parte das bactérias do complexo vermelho, expressa atividades hemolíticas que lhe permitem ligar-se aos eritrócitos para os seus lises e libertar a hemoglobina, uma fonte essencial de ferro para o crescimento da doença periodontal. Todos estes processos promovem a produção de fluido crevicular e hemorragia a partir de locais periodontais, fornecendo às bactérias periodontais uma fonte nutritiva para o crescimento e virulência. Além disso, o PG tem outros mecanismos de degradação do tecido periodontal, com as gengipainas que degradam os componentes da membrana basal, proteinases que degradam as junções celulares epiteliais e afetam a permeabilidade da barreira epitelial e a

integridade do tecido periodontal, ou ainda as atividades das collagenases que degradam o colagénio tipo 1, o principal componente do tecido conjuntivo gengival (72).

Aggregatibacter Actinomycetemcomitans :

A outra bactéria envolvida na periodontite e nas doenças hepáticas é a *Aggregatibacter porpomyetemcomitans* (AA). É uma bactéria exógena, gram-negativa, associada à periodontite em indivíduos jovens e pode produzir fatores de virulência. Tem também a capacidade de inativar e escapar às defesas imunitárias através da produção de certos produtos como a leucotoxina e outras toxinas (70).

Foram feitos estudos com animais e observou-se que após a inoculação intravenosa de AA, este estava presente no tecido hepático. A infeção por AA causou alterações inflamatórias graves no fígado, positivamente correlacionadas com marcadores séricos de inflamação tais como IL-1, IL-2, IL-10, IL-6, TNF- α e interferon gama (70).

A AA é constituída por LPS e lipoproteínas na sua superfície, que são reconhecidas pelo TLR, mais precisamente TLR2. O TLR2, ativado por mediadores inflamatórios, está especialmente envolvido no recrutamento e ativação de monócitos e neutrófilos. É por isso que a expressão TLR2 está muito presente na inflamação gengival (76).

Foi realizado um estudo sobre ratos comparando ratos normais com ratos cuja expressão TLR2 foi perturbada (TLR2-). Este estudo mostra que os ratos (TLR2-) durante a infeção AA mostram uma diminuição da migração inflamatória das células e um aumento da reabsorção óssea alveolar. Embora uma intensa reação inflamatória esteja geralmente associada à reabsorção óssea, as proteases produzidas por AA poderiam colaborar na destruição óssea. A diminuição da inflamação poderia ser explicada pelo facto de AA levar à produção de quantidades significativamente mais baixas de mediadores quimiotáticos, neutrófilos e macrofágicos. Além disso, os ratos (TLR2-) também podem causar uma alteração na ativação de fagócitos. Estas percentagens mais baixas de fagocitose de neutrófilos e macrófagos AA em comparação com ratos de controlo sugerem que a ausência de TLR2 aumenta a suscetibilidade à infeção AA (76).

Além disso, foi demonstrado que a produção de óxido nítrico é capaz de eliminar a AA. Contudo, estes ratos (TLR2-) também mostram uma diminuição na produção de óxido nítrico pelos neutrófilos após a infecção por PG, o que diminui a capacidade de eliminar AA bem como o aumento da carga bacteriana no tecido periodontal. Portanto, o TLR2 parece estar ligado a eventos imunitários que protegem o estabelecimento de infecções periodontais graves. Portanto, as funções TLR2 danificadas nos seres humanos podem estar relacionadas com a progressão da periodontite. Por conseguinte, é importante estabelecer os mecanismos responsáveis pela suscetibilidade do hospedeiro à infecção por AA (70,76).

3.2.3 A ação dos mediadores inflamatórios

As citocinas, mediadores pró-inflamatórios, podem desencadear o recrutamento de neutrófilos ativos, causando danos aos hepatócitos e células endoteliais através da libertação de oxidantes e proteases. Como mencionado anteriormente, o fígado atua como a primeira defesa do organismo contra bactérias e agentes patogénicos. Assim, os mediadores inflamatórios presentes no sangue portal geram uma carga imunológica e hormonal inicial sobre o fígado. Há cada vez mais provas de que os mediadores inflamatórios induzidos pela periodontite podem contribuir para esta carga (70).

Os tecidos periodontais que sofrem de periodontite produzem citocinas inflamatórias que estão envolvidas na progressão de doenças hepáticas, incluindo cirrose hepática. O TLR4 e/ou TLR2 desempenham um papel importante na inflamação. Ao ligarem-se a este recetor, AA e PG LPS afetam o sistema imunitário. Através da ligação a TLR4, AA e PG estimulam a expressão de moléculas costimulatórias e de diferenciação, bem como a ativação de células T, causando a exacerbação da inflamação do fígado. As células de Kupffer, as células que expressam os níveis mais elevados de TLR4 no fígado, são as principais células da inflamação do fígado porque se ligam ao LPS e depois produzem citocinas, quimiocinas e ROS. Estudos em ratos mostraram que a administração de LPS gera alterações na função celular de Kupffer e aumenta a sensibilidade do parênquima hepático ao TNF- α em ratos obesos. Em ratos, o TNF- α induzido por LPS, bem como a sua interação com o TLR2 promove a NASH. Contudo, existe uma controvérsia nos recetores para PG-LPS. Nativel e

al. confirmaram que a atividade de PG-LPS foi mediada exclusivamente por TLR4 enquanto que neste estudo pudemos ver que os ratos com uma dieta rica em gorduras foram regulados com uma taxa mais elevada da ligação TLR2/PG-lipoproteínas (34,70).

Recentemente, as CEH têm suscitado interesse na investigação das causas da fibrose. Estas células seriam as células efetivas da fibrose após a inflamação. Em condições patológicas, a estimulação LPS-PG induz a proliferação e diferenciação de células hepáticas estreladas em células miofibroblásticas a fim de produzir matriz extracelular levando à fibrose, bem como a produção de Gal-3 por hepatócitos. Gal-3 e TGF- β 1 são significativamente regulados para cima durante uma infeção por PG, indicando que são moléculas chave para a fibrose hepática induzida por PG. Esta produção de Gal-3 através do aumento do recetor TGF- β 1, promove de maneira paracrina a ativação de CEH e o seu fenótipo miofibroblástico altamente proliferativo com a produção de colagénio tipo 1, promovendo assim a formação de fibrose. Além disso, verificou-se que os níveis de soro Gal-3 eram mais elevados na fibrose hepática avançada. A fagocitose de corpos apoptóticos foi relatada para aumentar a produção de Gal-3 a partir de CEH e permite a ativação das CEH de uma forma autocrítica. Assim, Gal-3 é uma molécula chave para a ativação de CEH e fibrose hepática, cooperando com TGF- β 1 (34).

Existe também o eixo gingipaina/PAR2/TGF- β 1 que estimula as células estelares hepáticas. A gingipaina, produzida por PG, por ligação ao PAR2, estimula a produção de TGF- β 1, TGF- β 1 estimula a proliferação de CEH e, portanto, a produção de colagénio tipo 1, determinante na formação da fibrose hepática (figura 8) (34).

Podemos, portanto, deduzir que a inflamação oral mediada por PG é um fator de risco e está envolvida no agravamento de doenças hepáticas, incluindo a NASH.

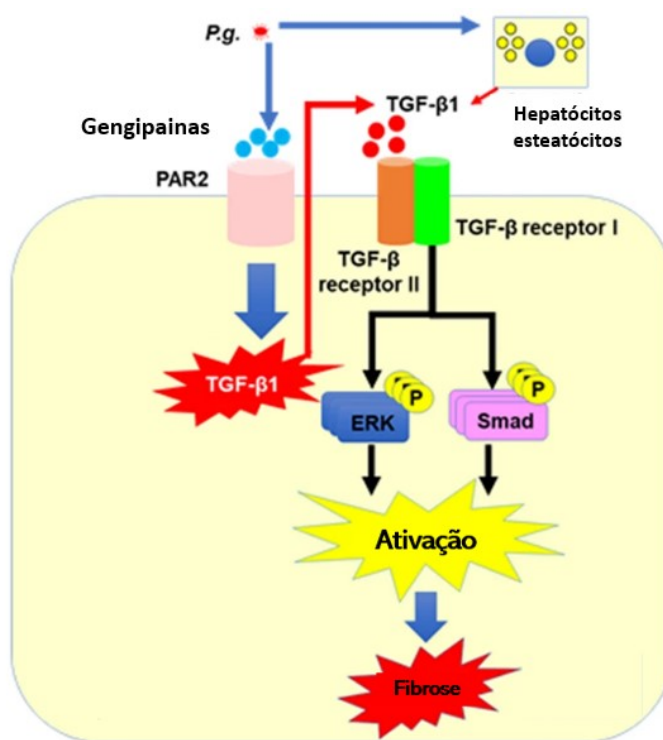


Figura 8 : Esquemática da atuação de PG – adaptado de Nagasaki, Sakamoto, Chea, Ishida, Furusho, Fujii & al (34)

Os peptidoglicanos, componentes das paredes bacterianas orais, como os LPS, passam em massa pela corrente sanguínea até ao fígado e ligam-se ao TLR2 para estimular a produção de citocinas. No fígado, os TLR2s estão presentes em células de Kupffer e CEH. A ligação a células de Kupffer permite a libertação de $\text{TNF-}\alpha$ e IL-1, as citocinas envolvidas em lesão hepática. A ligação a CEH permite a ativação de nuclear fator kB e a produção de IL-8, o que agrava a lesão hepática já presente. Além disso, ao contrário dos LPS que são rapidamente eliminados pela fagocitose das células de Kupffer, os peptidoglicanos causam inflamação aguda seguida de inflamação crónica que pode durar meses (70).

As proteínas de choque térmico (HSP) são consideradas como os antígenos mais adequados para a formação de anticorpos produzidos por bactérias. São uma parte importante da defesa do corpo. O aumento dos níveis de HSP, especialmente HSP60, faz parte da resposta inflamatória exagerada nas doenças do sistema imunitário. É um biomarcador útil na monitorização de doenças, uma vez que os seus níveis variam com o estado da doença (70,77).

O stress oxidativo é um desequilíbrio entre a produção e a eliminação de ERO, radicais livres e espécies reativas de azoto. Isto leva à fragmentação do ADN, peroxidação lipídica e oxidação de proteínas, resultando em mudanças estruturais e funcionais nas proteínas e perda da integridade da membrana. As ERO e as espécies reativas de azoto são consideradas os mecanismos mais importantes de toxicidade hepática. O nível de malondialdeído, comumente utilizado como biomarcador da peroxidação lipídica, é muito elevado no fluido crevicular, bem como na saliva dos pacientes com periodontite, refletindo uma grande quantidade de atividade de ERO. Após a estimulação LPS-PG, os níveis de nicotanamida adenina dinucleótido fosfato e oxidase 4 foram significativamente aumentados, acompanhados por um aumento da regulamentação de ERO e catalase. As ERO induzidas pela periodontite estão, portanto, envolvidas em danos hepáticos (figura 9) (70).

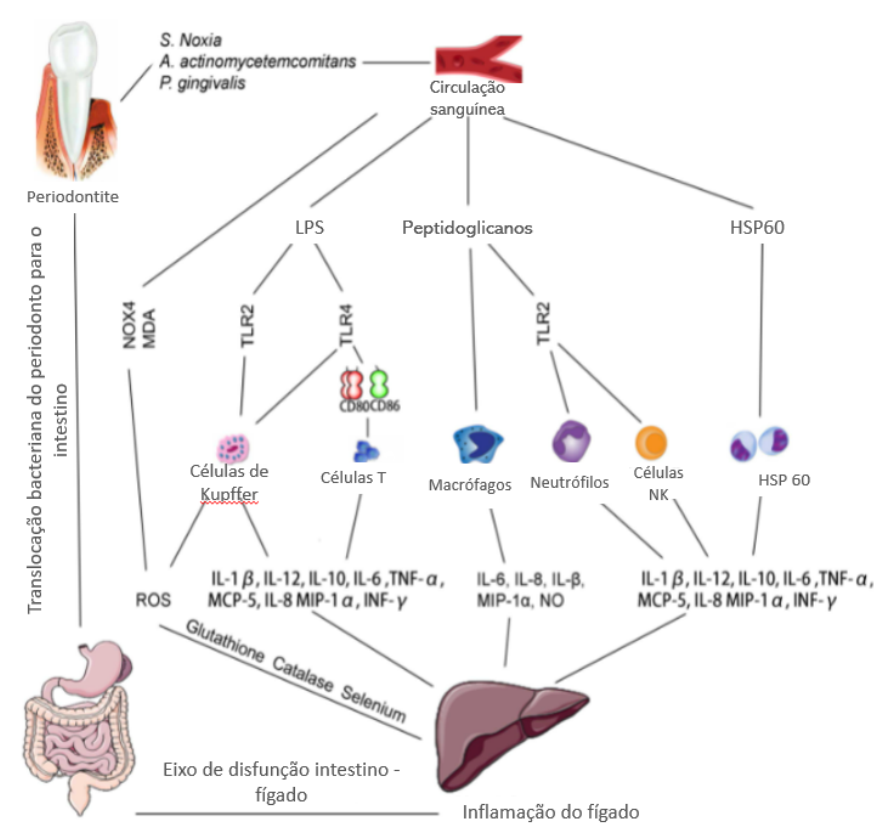


Figura 9 : Esquematização de todas as ações – adaptado de Han, Sun & Yang (70)

3.2.4 O eixo oral-intestino-hepático

As associações da microbiota são evidentes nas fases avançadas da cirrose com a presença de crescimento excessivo de bactérias intestinais, dismotilidade do intestino, aumento da permeabilidade intestinal, e diminuição das defesas imunológicas. As doenças são então agravadas devido à translocação bacteriana através da circulação sistêmica. Os ácidos biliares desempenham um papel importante na manutenção da homeostasia intestinal através do seu efeito protetor no microbioma intestinal e nas células epiteliais intestinais, para além da sua função primária de facilitar a digestão dos lípidos. Uma vez que os doentes cirróticos apresentam então uma diminuição da síntese e excreção de ácidos biliares, é plausível que este elemento contribua também para a disbiose intestinal. Assim, a diminuição da secreção ácida biliar facilita a migração da microbiota oral para o intestino distal (5,78).

O fígado segrega ácidos biliares na luz intestinal através dos canais biliares. Quando a barreira intestinal está intacta, o intestino absorve os nutrientes através dos enterócitos e transporta-os para o fígado. Quando a barreira intestinal é perturbada, as toxinas e produtos microbianos passam do intestino para o fígado através da veia porta e influenciam o funcionamento do fígado. Nutrientes e produtos microbianos podem então alcançar a circulação sistêmica através dos vasos linfáticos (figura 10) (79).

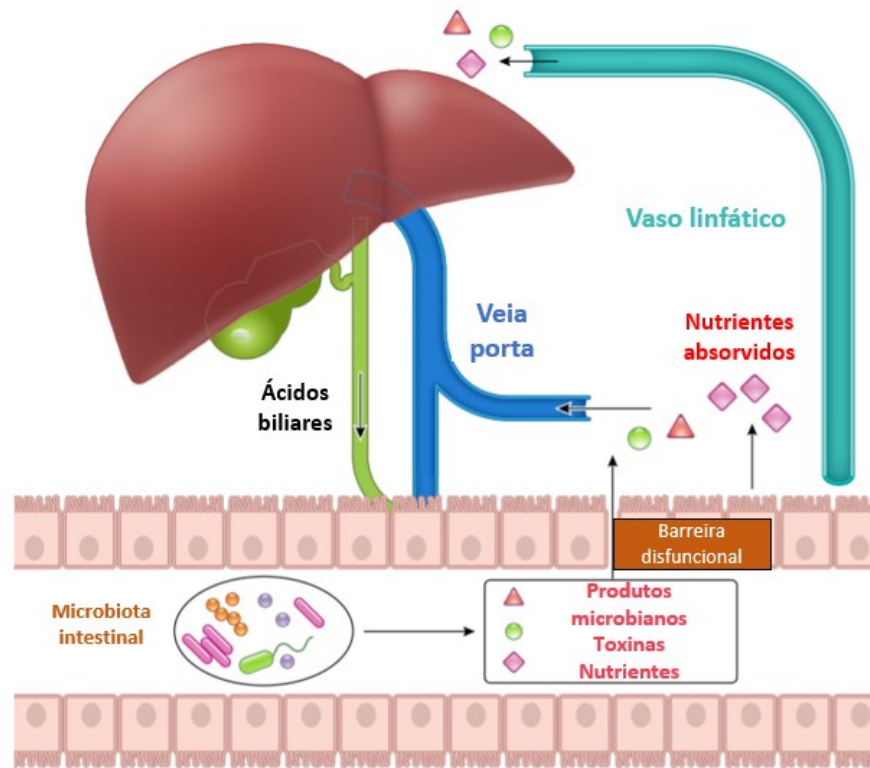


Figura 10 : A relação entre o fígado e o intestino – adaptado de Jiang & Schnabl (79)

As bactérias patógenas presentes no periodonto, podem propagar-se à corrente sanguínea e atingir outros órgãos como o fígado, o que pode ser uma fonte de infecções grave nos doentes (4).

A microbiota intestinal desempenha um papel fundamental na cirrose devido à translocação bacteriana que pode levar a complicações como a encefalopatia hepática ou a peritonite bacteriana espontânea. As infecções bacterianas em doentes cirróticos são principalmente devidas ao crescimento excessivo de bactérias intestinais e disfunção imunitária, permitindo a progressão da doença hepática crônica até à cirrose. Os pacientes com complicações como a peritonite bacteriana espontânea mostraram disbiose intestinal pré-existente, significativamente pior do que em pacientes saudáveis, mostrando que as infecções podem estar relacionadas com alterações na microbiota intestinal. As alterações microbianas intestinais podem prever a ocorrência de hospitalizações em pacientes cirróticos

ambulatoriais, independentemente da gravidade da cirrose, história de encefalopatia e outros biomarcadores clínicos (78,80).

Tendo como alvo a sinalização da formação de ácido biliar ou da microbiota associada, pode representar uma excelente estratégia de tratamento de doenças hepáticas associadas a perturbações do pool de ácido biliar e/ou da composição do ácido biliar (79).

A microbiota oral é também importante de notar uma vez que teremos uma abundância de bactérias potencialmente patogénicas bem como micróbios de origem oral presentes no duodeno (81).

Os medicamentos como os inibidores da bomba de prótons também aumentam a microbiota oral no intestino de pacientes cirróticos. O medicamento atua reduzindo a secreção de ácidos digestivos do estômago e aumentando o pH. A barreira do pH sendo removida no trato gastrointestinal, permite que as bactérias orais, normalmente eliminadas pelo ácido gástrico, migrem ao longo e para as fezes (81).

Além disso, de acordo com estudos, vimos uma mudança na microbiota após um transplante de fígado. Claro que este não é um modelo perfeito porque o paciente pós-transplante está a tomar antivirais, antibióticos e imunossupressores. No entanto, a avaliação longitudinal dos pacientes transplantados de fígado mostrou uma melhoria significativa na diversidade da microbiota intestinal ao longo do tempo, embora a restauração microbiana não tenha atingido os níveis observados nos controlos saudáveis da mesma idade. Isto mostra que a cirrose também está associada à disbiose intestinal (5).

Foram realizadas diferentes terapias visando a microbiota intestinal em ratos a fim de restaurar a eubiose e assim ter um efeito benéfico na prevenção ou tratamento de doenças hepáticas. Entre eles, temos os probióticos. Estes são microrganismos vivos que, quando consumidos com moderação, proporcionam benefícios para a saúde do hospedeiro. Também temos pré-bióticos. Estes são ingredientes alimentares que estimulam seletivamente o crescimento ou atividade de microrganismos benéficos, tais como bactérias e fungos. E finalmente temos simbióticos que são uma combinação de probióticos e pré-bióticos que atuam sinergicamente. Estes métodos são promissores, mas são necessários mais ensaios para investigar melhor os efeitos dos probióticos na prevenção de doenças hepáticas (81).

O impacto da microbiota desempenha um papel muito importante na progressão da cirrose, e é por isso que está a ser estudada e orientada para futuras terapias. O objetivo é manipular com sucesso esta microbiota intestinal para modificar os efeitos das bactérias patogénicas nas doenças pré-cirróticas (figura 11).

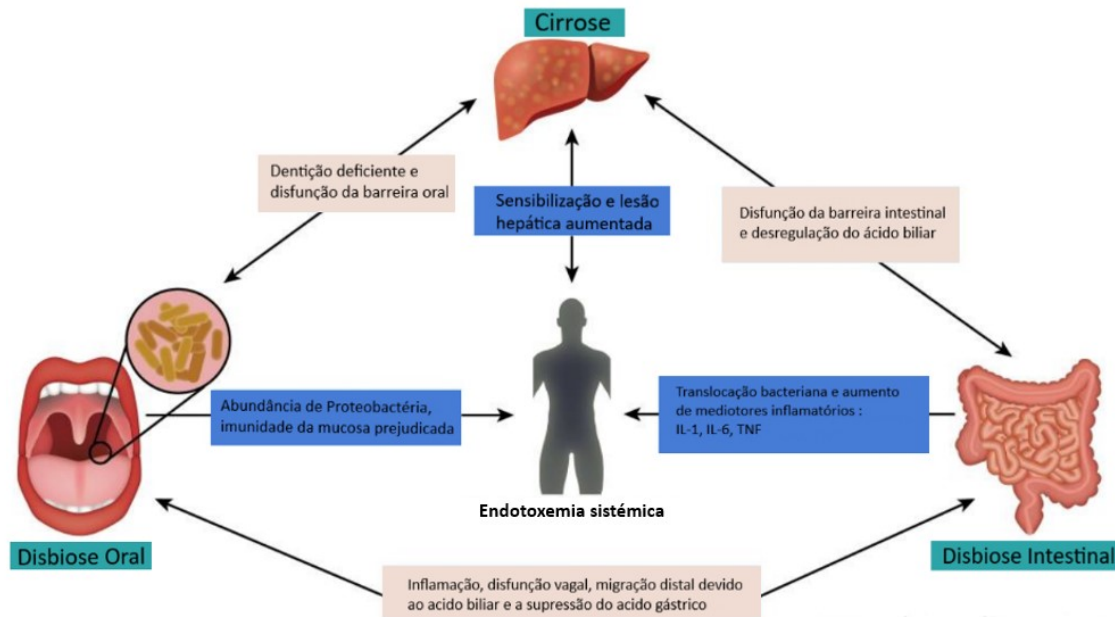


Figura 11 : Esquemática da disbiose entre a cavidade oral, o intestino e o fígado - adaptado de Acharya, Sahingur & Bajaj (5)

III. CONCLUSÃO

O fígado tem um papel muito importante no funcionamento do corpo humano, particularmente através do seu envolvimento no sistema imunitário. É por isso que, quando é disfuncional, surgem complicações, muitas vezes graves.

A cavidade oral é também afetada por doença hepática. As doenças periodontais e as doenças crônicas do fígado têm um perigoso impacto bidirecional. O papel do fígado é assegurar a eliminação de bactérias, endotoxinas e mediadores inflamatórios e, com a sua disfunção, não pode efetuar esta limpeza do organismo. Esta falha do sistema imunitário perturba o equilíbrio da cavidade oral, provocando a reação inflamatória das bactérias periodontais que, a longo prazo, se torna crónica e leva a dissolução dos tecidos periodontais.

Embora sejam necessários mais estudos para confirmar a relação entre a doença hepática e periodontal, várias análises demonstraram que a disfunção de uma tem impacto na outra, tais como tratar a periodontite e descobrir que os níveis de AST e ALT diminuem. Assim, as bactérias orais têm um papel importante nas doenças hepáticas, em particular o papel da PG na progressão da NASH.

Durante a última década, a interação entre o microbioma intestinal e a doença hepática tem sido cada vez mais reconhecida. A síntese de ácido biliar, glicose e metabolismo lipídico no fígado são regulados por produtos microbianos através da veia porta. É por isso que podemos observar em doentes com doenças hepáticas uma disbiose intestinal com a presença de bactérias orais. A restauração da eubiose com probióticos, pré-bióticos e simbióticos, bem como produtos naturais, é uma via promissora para prevenir e tratar doenças hepáticas e potencialmente cancro do fígado.

É por estas causas que o eixo oral-intestinal-fígado é uma via importante a estudar para compreender os mecanismos que ligam as bactérias orais ao intestino e ao fígado. No entanto, as abordagens geralmente utilizadas no campo da investigação de microbiota têm ainda limitações no estabelecimento da causalidade entre as alterações no microbioma e a doença hepática.

Os médicos dentistas têm, assim, um papel essencial na gestão de pacientes hepáticos para melhorar a sua qualidade de vida oral. É necessário um acompanhamento envolvendo um dentista, um médico de cuidados primários e em particular um hepatologista para que os doentes com doenças hepáticas possam apreciar a importância de uma boa higiene oral e estabelecer o tratamento o mais adequado.

IV. BIBLIOGRAFIA

1. Balatandayoudam A, Karthigeyan R, Sathyanarayanan R, Saravana Kumar B, Selvakumar R. Dental considerations for patients with hepatic dysfunction. JIDENT. 2012;1:1-7.
2. Inserm. Cirrhose. 2020. Disponible em: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/cirrhose>
3. Porter SR, Mercadante V, Fedele S. Oral manifestations of systemic disease. Br Dent J. nov 2017;223(9):683-91.
4. Rasoariseheno FJ, Masindahy M, Randrianazary SE, Rasoamananjara JA, Eugène M, Rakoto Alson S. État parodontal et cirrhose hépatique. 2017;12:11.
5. Acharya C, Sahingur SE, Bajaj JS. Microbiota, cirrhosis, and the emerging oral-gut-liver axis. INSIGHT. 2017. Disponible em: <https://insight.jci.org/articles/view/94416>
6. Leverve X. Rôle du foie dans le métabolisme des nutriments en nutrition artificielle. Nutr Clin Métabolisme. 1 déc 1999;13(4):225-31.
7. Ditisheim S, Goossens N, Spahr L, Hadengue A. Coagulation et cirrhose : un nouveau regard. 2012. Disponible em: <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-352/Coagulation-et-cirrhose-un-nouveau-regard>
8. Ciaccio O, Castaing D. Le Foie et les Voies biliaires : Anatomie. Centre Hépto-Biliaire Paul Brousse. 2014. Disponible em: <https://www.centre-hepto-biliaire.org/maladies-foie/anatomie-foie.html>
9. Andre J, Caroli J, Hecht Y. FOIE. Encyclopædia Universalis. Disponible em : <https://www.universalis.fr/encyclopedie/foie/>

10. Amathieu R, Levesque E, Merle J-C, Chemit M, Costentin C, Compagnon P, e al. Insuffisances hépatiques aiguës sévères d'origine toxique : prise en charge étiologique et symptomatique. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 1 juin 2013;32(6):416-21.
11. Belafia F, Jung B, Jaber S, Paugam-Burtz C. Insuffisance hépatique aiguë. 2012;13.
12. Pulce C, Schmitt Z, Martinez M, Morel J, Patat A-M, Carcel C, e al. Intoxication par amanite phalloïde : à propos d'un cas collectif. *Toxicol Anal Clin*. sept 2016;28(3):245.
13. World Health Organization. Hépatite A. WHO. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a>
14. Hepatite A e E: o que é, formas de prevenção e tratamentos, 2021. Disponível em: <https://dorconsultoria.com.br/2021/06/28/hepatite-a-hepatite-e/>
15. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*. janv 2019;70(1):151-71.
16. World Health Organization. Principaux repères sur l'hépatite E. WHO. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e>
17. World Health Organization. Hepatitis D. WHO. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d>
18. Serviço Nacional de Saúde. Vírus da hepatite B (VHB). SNS. 2019. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/vhb/>
19. Serviço Nacional de Saúde. Vírus da hepatite C (VHC). SNS. 2019. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/vhc/>
20. Ongaro M, Negro F, Clément S. Virus de l'hépatite B: biologie et clinique. 2020;2.
21. Ouzan D. Quantification de l'antigène HBs : un témoin du statut du patient et de la réponse au traitement. 2014. Disponível em: https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/quantification-de-lantigene-hbs-un-temoin-du-statut-du-patient-et-de-la-reponse-au-traitement/

22. Stéphane C. Virus Hepatite B. 2019. Disponível em: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/VIRUS_HEPATITE-B.pdf
23. World Health Organization. Hépatite B. WHO. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
24. Stéphane C. Virus hépatite C, 2019. Disponível em: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/VIRUS_HEPATITE-C.pdf
25. Mohamed A. Hepatitis C Virus Pathophysiology and Diagnosis. Virol Immunol J. 1 janv 2019;3.
26. Anjo J, Café A, Carvalho A, Doroana M, Fraga J, Gíria J, e al. O impacto da hepatite C em Portugal. GE J Port Gastreenterologia. 1 mars 2014;21(2):44-54.
27. World Health Organization. Principaux repères sur l'hépatite C. WHO. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
28. Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. Am Fam Physician. 1 sept 2006;74(5):756-62.
29. Bignoumba PEI, Moussavou IFM, Alilangori T, Apendi CA, Nguema AGE, Mbounja M, e al. La Cirrhose Alcoolique: Aspects Épidémiologiques, Diagnostiques et Évolutifs. 2020. Disponível em: <http://hsd-fmsb.org/index.php/hsd/article/view/1858>
30. Rocha MC da, Marinho RT, Rodrigues T. Mortality Associated with Hepatobiliary Disease in Portugal between 2006 and 2012. GE-Port J Gastroenterol. juin 2018;25(3):123-31.
31. Silva ISS e. Cirrose hepática. RBM Rev Bras Med. 2010. Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=549530&indexSearch=ID>

32. Silvain C, Chagneau-Derrode C. Métabolisme de l'éthanol. EMC - Hépatologie. janv 2006;1(1):1-8.
33. Galicia-Moreno M, Gutiérrez-Reyes G. The role of oxidative stress in the development of alcoholic liver disease. Rev Gastroenterol México Engl Ed. 1 avr 2014;79(2):135-44.
34. Nagasaki A, Sakamoto S, Chea C, Ishida E, Furusho H, Fujii M, e al. Odontogenic infection by Porphyromonas gingivalis exacerbates fibrosis in NASH via hepatic stellate cell activation. Sci Rep. 5 mars 2020;10(1):4134.
35. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. BMC Med. 28 févr 2017;15(1):45.
36. Beatriz CG, Carla CFR, Cecília ST, Joyce VSS, Karolayne VAC, Letícia SP e al. Doença hepática gordurosa não alcoólica: evolução e risco de desenvolvimento de cirrose hepática. Revista Eletrônica Acervo Saúde. 2021. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/7036>
37. Feros JM, Valverde S, Bacallao ML, Diego JA de, Encinosa E, Guin SÁ, e al. Diagnóstico de la cirrosis hepática. 2019. Disponível em: <http://www.revmedicina.sld.cu/index.php/med/article/view/646>
38. Sawadogo A, Dib N, Cales P. Physiopathologie de la cirrhose et de ses complications. Réanimation. nov 2007;16(7-8):557-62.
39. Godat S, Antonino A, Dehlavi MA, Doerig C, Moradpour D. Hypertension portale et prise en charge de l'ascite. 2012. Disponível em: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2012/revue-medicale-suisse-352/hypertension-portale-et-prise-en-charge-de-l-ascite>
40. Nusrat S, Khan MS, Fazili J, Madhoun MF. Cirrhosis and its complications: Evidence based treatment. World J Gastroenterol WJG. 14 mai 2014;20(18):5442-60.
41. MD.Saúde. Ascite (barriga d'água): causas e tratamento. Disponível em : <https://www.mdsaude.com/gastroenterologia/ascite/>

42. Marcu C, Schiffer E, Aubert J-D, Vionnet J, Yerly P, Deltenre P, et al. Syndrome hépatopulmonaire et hypertension porto-pulmonaire. *Rev Med Suisse*. 2017;13:1464-9.
43. Hermann B, Santiago A, Mouri S, Thabut D, Weiss N. Nouveautés dans l'encéphalopathie hépatique : de l'encéphalopathie hépatique minimale à l'encéphalopathie hépatique clinique. *Prat Neurol - FMC*. 1 févr 2018;9:1-12.
44. Pauwels A. Infections bactériennes et cirrhose, 2018.
45. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018;67(1):358-80.
46. Yoon, Kew S. Molecular mechanism of hepatocellular carcinoma, 2018. Disponible en: <https://hrjournal.net/article/view/2730>
47. Lefton HB, Rosa A, Cohen M. Diagnosis and Epidemiology of Cirrhosis. *Med Clin North Am*. juill 2009;93(4):787-99.
48. Albers I, Hartmann H, Bircher J, Creutzfeldt W. Superiority of the Child-Pugh Classification to Quantitative Liver Function Tests for Assessing Prognosis of Liver Cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 1 janv 1989;24(3):269-76.
49. Haute Autorité de Santé. Critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée. HAS. 2008. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/c_476486/fr/criteres-diagnostiques-et-bilan-initial-de-la-cirrhose-non-compliquee
50. Gex L, Bernard C, Spahr L. Scores en hépatologie : Child-Pugh, MELD et Maddrey. 2010. Disponible en: <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-264/Scores-en-hepatologie-Child-Pugh-MELD-et-Maddrey>
51. Wang X, Wu B. Critical issues in the diagnosis and treatment of liver cirrhosis. *Gastroenterol Rep*. 1 août 2019;7(4):227-30.

52. Minesh Khatri MD. What Are the Treatments for Cirrhosis?. 2021. Disponível em: <https://www.webmd.com/digestive-disorders/understanding-cirrhosis-treatment>
53. Meirelles RF, Salvalaggio P, Rezende MB de, Evangelista AS, Guardia BD, Matielo CEL, e al. Transplante de fígado: história, resultados e perspectivas. Einstein São Paulo. mars 2015;13:149-52.
54. Gottardi A, Morard I, Dumortier J, Giostra E, Majno P, Mentha G. Suivi pratique des patients après transplantation hépatique. 2006. Disponível em: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2006/revue-medicale-suisse-77/suivi-pratique-des-patients-apres-transplantation-hepatique>
55. Novacek G, Plachetzky U, Pötzi R, Lentner S, Slavicek R, Gangl A, e al. Dental and periodontal disease in patients with cirrhosis - role of etiology of liver disease. J Hepatol. mai 1995;22(5):576-82.
56. Aguiar I, Lins-Kusterer L, Souza L-S-S, Paraná R, Bastos J, Carvalho F-M. Quality of life, work ability and oral health among patients with chronic liver diseases. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. mai 2019;24(3):e392-7.
57. Grønkjær LL, Vilstrup H. Oral health in patients with liver cirrhosis: Eur J Gastroenterol Hepatol. juill 2015;27(7):834-9.
58. Hopcraft MS, Tan C. Xerostomia: an update for clinicians. Aust Dent J. 2010;55(3):238-44.
59. Helenius-Hietala J, Suominen AL, Ruokonen H, Knuuttila M, Puukka P, Jula A, e al. Periodontitis is associated with incident chronic liver disease-A population-based cohort study: XXXX. Liver Int. mars 2019;39(3):583-91.
60. Nisand D, Struillo X, Vincent-Bugnas S, Range H, Gosset M. Une nouvelle classification des maladies parodontales. Actual Pharm. 1 oct 2019;58(589):49-52.
61. Gauzeran D, Saricassapian B. Pathologies de la muqueuse buccale chez le sujet âgé en perte d'autonomie. Actual Odonto-Stomatol. avr 2013;(262):13-23.

62. Phytothérapie en stomatologie : glossite, stomatite herpétique, perlèche, lichen plan. 2019. Disponível em: <https://search.proquest.com/openview/e6198b6d0ff4ecb0c4e3b496d9580d84/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2069452>
63. Piquet M-A. Dénutrition et carences du patient cirrhotique. 2020. Disponível em: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2020-paris/denutrition-et-carences-du-patient-cirrhotique/>
64. Rizental PC de C, Segato AVK, Schun CNMM, Souza PHC, Couto SDAB. Prevalência de queilite angular em pacientes idosos hospitalizados Prevalence of angular cheilitis in hospitalized elderly patients. RSBO. 25 janv 2019;15(2):93.
65. Cruz-Pamplona M, Margaix-Munoz M, Sarrion-Perez Mg. Dental considerations in patients with liver disease. J Clin Exp Dent. 2011;e127-34.
66. Carrard VC, Mendez M, Nolde J, Alves LD, Fossati ACM, Santanna Filho M. Influência do consumo de etanol nas glândulas salivares. Sci Med. 2007;87-92.
67. Tarakji B, Ashok N, Alakeel R, Azzeghaibi SN, Umair A, Darwish S, e al. Hepatitis B vaccination and associated oral manifestations: a non systematic review of literature and case reports. Ann Med Health Sci Res. 2014;4(6):829-36.
68. Stefanski A-L, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Burmester GR, Dörner T. The Diagnosis and Treatment of Sjögren's Syndrome. 2017. Disponível em: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2017.0354>
69. Brito-Zerón P, Gheitasi H, Retamozo S, Bové A, Londoño M, Sánchez-Tapias J-M, e al. How hepatitis C virus modifies the immunological profile of Sjögren syndrome: analysis of 783 patients. Arthritis Res Ther. 10 sept 2015;17(1):250.
70. Han P, Sun D, Yang J. Interaction between periodontitis and liver diseases (Review). Biomed Rep. 1 sept 2016;5(3):267-76.

71. Hassan E, Ahmed A-R, Eman M, Mostafa E, Sameh AM, Ahmed ES, e al. Periodontal disease as predictor of chronic liver diseases. *Med J Viral Hepat.* 1 mars 2020;4.2(2):57-61.
72. Bodet C, Chandad F, Grenier D. Potentiel pathogénique de *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythia*, le complexe bactérien rouge associé à la parodontite. *Pathol Biol.* avr 2007;55(3-4):154-62.
73. Olsen I, Yamazaki K. Can oral bacteria affect the microbiome of the gut? *J Oral Microbiol.* 1 janv 2019;11(1):1586422.
74. Takamisawa K, Sugita N, Komatsu S, Wakasugi M, Yokoseki A, Yoshihara A, e al. Association between serum IgG antibody titers against *Porphyromonas gingivalis* and liver enzyme levels: A cross-sectional study in Sado Island, 2020. Disponible em: [https://www.cell.com/heliyon/abstract/S2405-8440\(20\)32374-4](https://www.cell.com/heliyon/abstract/S2405-8440(20)32374-4)
75. Nagao Y, Kawahigashi Y, Sata M. Association of Periodontal Diseases and Liver Fibrosis in Patients With HCV and/or HBV infection. NCBI. 2014. Disponible em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4329233/>
76. Gelani V, Fernandes AP, Gasparoto TH, Garlet TP, Cestari TM, Lima HR, e al. The Role of Toll-Like Receptor 2 in the Recognition of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *J Periodontol.* déc 2009;80(12):2010-9.
77. Cappello F, Mazzola M, Jurjus A, Zeenny M-N, Jurjus R, Carini F, e al. Hsp60 as a Novel Target in IBD Management: A Prospect. *Front Pharmacol.* 2019;10. Disponible em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2019.00026/full#B49>
78. Betrapally NS, Gillevet PM, Bajaj JS. Gut Microbiome and Liver Disease. *Transl Res J Lab Clin Med.* janv 2017;179:49-59.
79. Jiang L, Schnabl B. Gut Microbiota in Liver Disease: What Do We Know and What Do We Not Know? *Physiology.* 1 juill 2020;35(4):261-74.

80. Bajaj JS, Betrapally NS, Hylemon PB, Heuman DM, Daita K, White MB, et al. Salivary Microbiota Reflects Changes in Gut Microbiota in Cirrhosis with Hepatic Encephalopathy. *Hepatology* Baltimore Md. oct 2015;62(4):1260-71.
81. Wang L, Wan Y-JY. The role of gut microbiota in liver disease development and treatment. *Liver Res.* 1 mars 2019;3(1):3-18.